

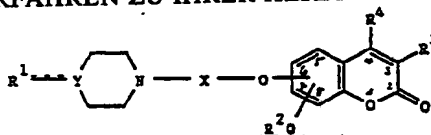
29. W 1937-01

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
PCT
INTERNATIONALE VERÖFFENTLICHUNG NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 311/16, 405/12, 311/94 C07D 311/50, 311/80, 407/12</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/18493 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Oktober 1992 (29.10.92)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00739 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. April 1992 (02.04.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 11 861.8 11. April 1991 (11.04.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. [DE/DE]; Willmar-Schwabe Strasse 4, D-7500 Karlsruhe 41 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHATTERJEE, Shyam, Sunder [DE/DE]; Stettiner Strasse 1, D-7500 Karlsruhe 1 (DE). NÖLDNER, Michael [DE/DE]; Blumenstrasse 14, D-7514 Leopoldshafen (DE). HAUER, Hermann [DE/DE]; Trollingerstrasse 7, D-7500 Karlsruhe (DE). KOCH, Egon [DE/DE]; Insterburder Strasse 10e, D-7500 Karlsruhe 1 (DE).</p>		
<p>(74) Anwalt: BUNKE, Holger; Prinz, Leiser, Bunke & Partner, Manzingerweg 7, D-8000 München 60 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Mit geänderten Ansprüchen und Erklärung.</p>		

(54) Title: BENZOPYRANONES, METHODS OF MANUFACTURE AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: BENZOPYRANONE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract

Novel 2H-1-benzopyran-2-ones (coumarin derivatives) of general formula (I), and their addition compounds with physiologically tolerable acids, are disclosed. In formula (I): X is an alkylene group having 2-5 C-atoms, or a 2-hydroxypropylene group; Y is a nitrogen atom, a CH group, a COH group, or a carbon atom; R¹ is a phenyl, benzhydryl, benzhydrylidene, benzyl, diphenylhydroxymethyl, pyridinyl or pyrimidinyl residue which is optionally substituted with one or two C₁-C₅ alkyl groups, one or two halogen atoms, halogen and at the same time C₁-C₅ alkyl, perfluoralkyl having 1-3 C-atoms, C₁-C₅ alkoxy, methylendioxy, hydroxy or nitro; R² is a straight-chained or branched alkyl group having 1-5 C-atoms, or a cycloalkyl group having 4-6 C-atoms; R³ is a hydrogen atom, an alkyl group having 1-4 C-atoms, or phenyl; R⁴ is a hydrogen atom, an alkyl group having 1-4 C-atoms, a phenyl group or a trifluoromethyl group, or R³ and R⁴ together represent a polymethylene chain -(CH₂)_n, in which n is 3 or 4. Methods for manufacturing these compounds, and new intermediate products and methods of manufacture thereof are also disclosed. The novel coumarin derivatives have neuro-protective and anti-allergic properties. Medicaments containing these compounds are also described.

(57) Zusammenfassung

Es werden neue 2H-1-Benzopyran-2-one (Cumarinderivate) der allgemeinen Formel (I) vorgestellt, worin X eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen oder eine 2-Hydroxypropylengruppe; Y ein Stickstoffatom, eine CH-Gruppe, eine COH-Gruppe oder ein Kohlenstoffatom; R¹ einen Phenyl-, Benzhydryl-, Benzhydrylidene-, Benzyl-, Diphenylhydroxymethyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl-Rest, der gegebenenfalls mit jeweils ein oder zwei C₁-C₅-Alkylgruppen, mit jeweils ein oder zwei Halogenatomen, mit Halogen und gleichzeitig C₁-C₅-Alkyl, mit Perfluoralkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, C₁-C₅-Alkoxy, Methylendioxy, Hydroxy oder Nitro substituiert ist; R² einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen oder einen Cycloalkylrest mit 4 bis 6 C-Atomen; R³ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder Phenyl; R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, einen Phenylrest oder einen Trifluormethylrest oder R³ und R⁴ gemeinsam eine Polymethylenkette -(CH₂)_n mit n = 3 oder 4 darstellen, sowie deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren. Ferner werden Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie neue Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die neuen Cumarinderivate besitzen neuroprotektive und antiallergische Wirksamkeit. Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Best Available Copy

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolci
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

1

Benzopyranone, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft Benzopyranone, deren Grundstruktur sich von Cumarin ableiten läßt, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, einschließlich der dabei entstehenden reaktiven Zwischenprodukte, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Das Zentralnervensystem (ZNS) von Säugetieren besitzt hohe Konzentrationen von exzitatorischen Aminosäuren (EAS) wie Glutamat, Aspartat und Homocysteat, die als Neurotransmitter fungieren, welche mit spezifischen Rezeptoren zusammenwirken.

Die drei am besten charakterisierten Rezeptor-Typen sind die nach ihren selektiven Agonisten benannten N-Methyl-D-aspartat- (NMDA), Kainat- (KA) und Quisqualat- (QA) Rezeptoren. Alle drei Rezeptoren können durch Glutamat und Aspartat aktiviert werden. Es ist bekannt, daß als Folge cerebraler Ischämien Glutamat in größerer Menge freigesetzt wird, welches u.a. am

NMDA-Rezeptorkomplex bindet und zu einem vermehrten Calcium-einstrom sowie zu einer erhöhten Freisetzung intrazellulären Calciums in den neuronalen Zellen führt. Der NMDA-Rezeptorkomplex beinhaltet u.a. Bindungsstellen für Glutamat, Glycin, Phencyclidin, Mg^{2+} und Zn^{2+} . Da eine Reihe von pharmakologischen Befunden darauf hindeuten, daß Modulatoren der NMDA-Rezeptor-vermittelten Neurotransmission die NMDA-vermittelte Zytotoxizität beeinflussen können, wurden bereits verschiedene selektive NMDA-Antagonisten im Hinblick auf ihre mögliche neuroprotektive Wirkung untersucht (vgl. G.L. Collingridge, R.A.J. Lester: "Excitatory Amino Acid Receptors in the Vertebrate Central Nervous System", Pharmacol. Rev. 40, No. 2, pp. 143-210 (1989); L. Turski: "N-Methyl-D-aspartat-Rezeptorkomplex", Arzneim.-Forsch./Drug Res. 40 (I), Nr. 5, S. 511-514 (1990)). Wegen unerwünschter Nebenwirkungen der bekannten NMDA-Antagonisten besteht weiterhin ein starkes Bedürfnis nach der Bereitstellung neuer Verbindungen mit NMDA-antagonistischer Wirkung, die geringere Nebenwirkungen oder ein anderes Wirkungsspektrum zeigen.

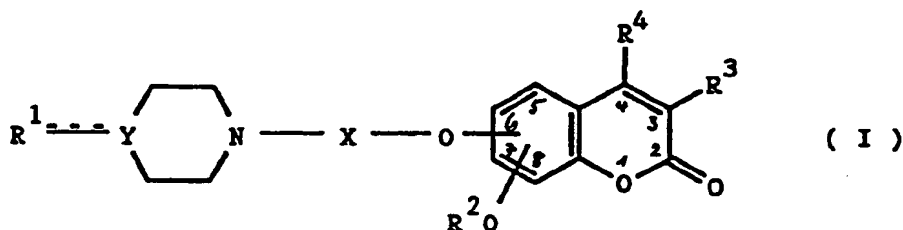
Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen zu schaffen, die eine möglichst geringe Toxizität, aber dennoch NMDA-antagonistische Wirkung besitzen und als Arzneimittelwirkstoffe, insbesondere in der Therapie chronischer neurodegenerativer Erkrankungen, verwendet werden können, um durch Ischämie/Trauma oder durch andere pathologische Veränderungen verursachte Neurodegenerationen im ZNS und das Auftreten von Konvulsionen zu verhindern oder doch mindestens zu verringern. Außerdem können die neuen Verbindungen zusätzlich ein breites antiallergisches und entzündungshemmendes Profil mit langer Wirkungsdauer zeigen; sie sollen dabei aber oral applizierbar sein.

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und Verfahren sowie durch die Verwendung dieser Verbindungen als neuroprotektiv, antikonvulsiv, anti-epileptisch und ggf. antiallergisch und antiinflammatorisch

wirksame Arzneimittel gelöst.

Gegenstand der Erfindung sind somit:

2H-1-Benzopyran-2-one der allgemeinen Formel I,



worin

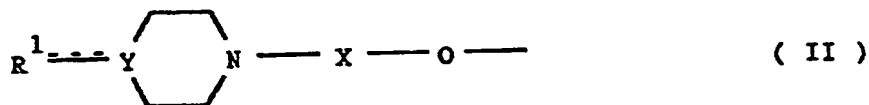
- X eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen oder eine 2-Hydroxypropylengruppe,
 - Y ein Stickstoffatom, eine CH-Gruppe, eine COH-Gruppe oder ein Kohlenstoffatom,
 - R¹ einen Phenyl-, Benzhydryl-, Benzhydryliden-, Benzyl-, Diphenylhydroxymethyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl-Rest, der gegebenenfalls mit jeweils ein oder zwei C₁-C₅-Alkylgruppen, mit jeweils ein oder zwei Halogenatomen, mit Halogen und gleichzeitig C₁-C₅-Alkyl, mit Perfluoralkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, C₁-C₅-Alkoxy, Methylendioxy, Hydroxy oder Nitro substituiert ist,
 - R² einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen oder einen Cycloalkylrest mit 4 bis 6 C-Atomen,
 - R³ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder Phenyl,
 - R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, einen Phenylrest oder einen Trifluormethylrest oder
 - R³ und R⁴ gemeinsam eine Polymethylenkette -(CH₂)_n- mit n = 3 oder 4
- darstellen, sowie deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind neu. Bereits bekannt sind Verbindungen, die vom 7-Hydroxycumarin (Umbelliferon) abgeleitet sind, denen jedoch eine zweite Alkoxygruppe, entsprechend dem Rest R^2O- der allgemeinen Formel I, fehlt. Solche Umbelliferonderivate sind in DE-C3-2123924 und EP-A1-0171645 beschrieben, und zwar auch als antiödematöse (nur DE 2123924), entzündungswidrige und antiallergische Wirkstoffe von Arzneimitteln, insbesondere Antihistaminika. Ferner werden in EP-A1-0175541 ähnliche Umbelliferonderivate mit antipsychotischer und anxiolytischer Wirksamkeit, sowie in US-A-4569994 solche mit antihypoxischer Wirksamkeit beschrieben.

Schließlich sind in der EP-B1-0043535 tricyclische Verbindungen der allgemeinen Formel I beschrieben, bei denen jedoch R^1 immer ein gegebenenfalls substituierter Aminorest ist und die sich damit von den erfindungsgemäßen Verbindungen erheblich unterscheiden. Diese bekannten Verbindungen werden als antiallergisch, antiödematös und antiphlogistisch wirksam bezeichnet und sollen vorzugsweise bei der Bekämpfung von Asthma, Heuschnupfen und Urticaria eingesetzt werden.

Im Hinblick auf diesen Stand der Technik war es für den Fachmann überraschend, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I eine NMDA-antagonistische und neuroprotektive Wirkung aufweisen, wobei einige von ihnen zusätzlich auch antiallergisch und antiinflammatorisch wirksam sind.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können die beiden, an den anellierten Benzolring des Cumaringerüsts gebundenen Alkoxyreste, also der Rest R^2O- und der Rest mit der allgemeinen Formel II



worin R^1 , Y und X die oben genannten Bedeutungen besitzen, in beliebigen Kombinationen an den Positionen 5 bis 8 des Cumaringerüsts gebunden sein. Bevorzugt sind dabei solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen der Rest II in 6- oder 7-Position und der Alkoxyrest R^2O- in der dementsprechend noch freien 7- oder 6-Position des 2H-1-Benzopyran-2-ons gebunden sind.

Erfindungsgemäß bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, bei denen

- X eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen,
- Y N oder CH,
- R^1 einen ggf. mit einem Halogenatom, mit Methyl, Methoxy, Ethoxy oder Hydroxy substituierten Phenyl- oder Diphenylhydroxymethylrest,
- R^2 Methyl oder Ethyl,
- R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Phenylgruppe,
- R^4 ein Wasserstoffatom, Methyl, Propyl, Isopropyl oder
- R^3 und R^4 gemeinsam eine Polymethylenkette $-(CH_2)_n-$ mit $n = 3$ oder 4

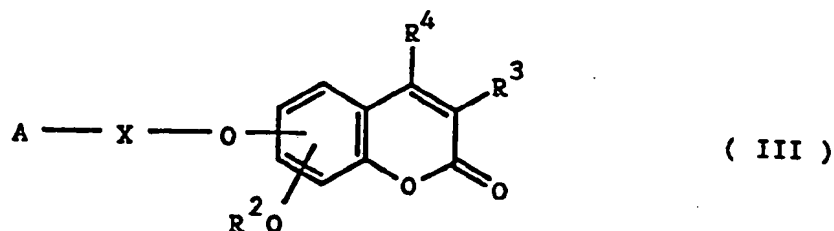
bedeuten, sowie deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren.

Wegen ihrer pharmakologischen Wirksamkeit besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der Beispiele 1-4, 7, 14, 17, 29, 33, 35, 41-49, 52, 54-60 und 66, d.h. 7-Methoxy-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on, 6-Methoxy-7-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on, 7-Ethoxy-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on, 6-Ethoxy-7-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on, 7-Ethoxy-6-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on, 7-[3-[4-(Bis(4-fluorphenyl)-hydroxymethyl)-1-piperidiny]propoxy]-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on, 7-[3-[4-(Diphenylhydroxymethyl)-1-piperidiny]propoxy]-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on, 7-Methoxy-3,4-di-

methyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on, 7-Methoxy-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-4-propyl-2H-1-benzopyran-2-on, 7-Methoxy-4-(1-methylethyl)-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on, 7-Methoxy-4-methyl-3-phenyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on, 7,8,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-2-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on, 7,8,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-2-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on, 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[4-(4-phenyl-1-piperazinyl)butyloxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[5-(4-phenyl-1-piperazinyl)pentyloxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[2-(4-phenyl-1-piperidinyl)ethoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 8-[3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[3-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 8-[3-[4-(2-Ethoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 8-[3-[4-(2-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[3-[4-(2-methylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 2,3-Dihydro-8-[3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on, 8-[3-[4-(2-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird entweder

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel III



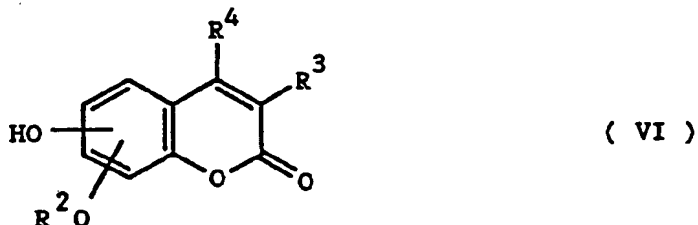
worin X, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine Abgangsgruppe ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe Chlor, Brom, Iod, Alkylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy, gegebenenfalls mit Alkyl, Nitro oder Halogen substituiertes Phenylsulfonyloxy, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V umgesetzt,



in der Y und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel V auch in Form ihres Hydrochlorids oder eines anderen Säureadditionssalzes vorliegen kann,

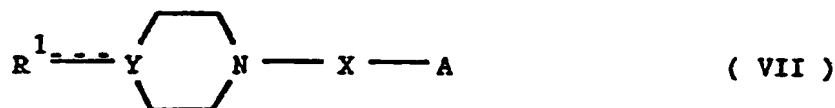
oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,



- 8 -

worin R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII umgesetzt,



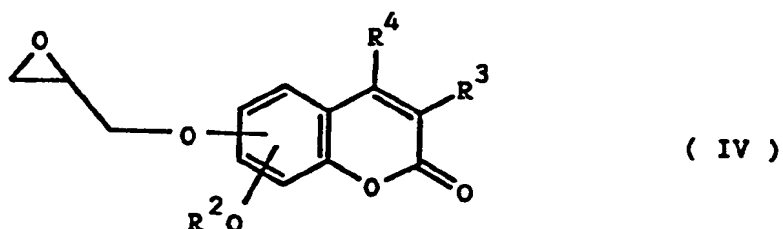
in der A, X, Y und R^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

worauf sowohl bei (a) als auch bei (b) die erhaltenen Produkte ggf. in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionsverbindungen übergeführt werden.

Die Umsetzungen nach a) oder b) werden in an sich bekannter Weise durchgeführt. So wird z.B. in der DE-PS 2123924 die Reaktion von 7-Hydroxy-3,4-dimethylcumarin mit 1-(3-Chlorpropyl)-4-benzyl-piperazin beschrieben. Zur Bindung der entstehenden Säure HA, worin A eine der vorstehend definierten Abgangsgruppen ist, finden diese Reaktionen in Gegenwart einer Base wie z.B. eines Alkali- oder Erdalkalicarbonates, -hydrogencarbonates, -hydrids, -alkoholats, -hydroxyds oder eines tertiärenamins statt, wobei vorzugsweise Alkalicarbonat und -hydrogencarbonat oder Alkalihydride zum Einsatz kommen. Die Umsetzungen werden vorteilhaft in Gegenwart von gegenüber den Reaktanten inerten Lösungsmitteln durchgeführt. Gut geeignet sind hierfür Alkanole, aromatische Lösungsmittel wie Toluol, Xylol usw., oder dipolare aprotische Lösungsmittel wie aliphatische oder cycloaliphatische Ether, Carbonsäuredialkylamide, Tetraalkylharnstoffe, Ketone und Sulfoxide. Bevorzugt sind Alkanole mit 1 bis 5 C-Atomen und Dimethylformamid. Gegebenenfalls werden 0.02 bis 0.5 Äquivalente eines Alkali- oder Erdalkaliiodids, vorzugsweise 0.05 bis 0.2 Äquivalente Kaliumiodid, als Katalysator zugesetzt. Die Umsetzung kann bei einer Temperatur durchgeführt werden, die zwischen Raumtemperatur und 130°C, bevorzugt jedoch zwischen Raumtemperatur und 100°C bzw., bei

niedersiedenden Lösungsmitteln, in der Nähe des Siedepunkts des Lösungsmittels liegt. Oxidative Nebenprodukte lassen sich durch Arbeiten unter einer Schutzgasatmosphäre, beispielsweise Stickstoff oder Argon, vermeiden. Die Reaktionen werden unter Normaldruck oder in geschlossenen Gefäßen bei Drücken bis zu etwa 10^7 Pa (100 bar) durchgeführt.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen X eine 2-Hydroxypropylengruppe ist, können gemäß einer weiteren Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens dadurch hergestellt werden, daß man eine Epoxid-Verbindung der allgemeinen Formel IV,



worin R^2 , R^3 und R^4 die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V umgesetzt,



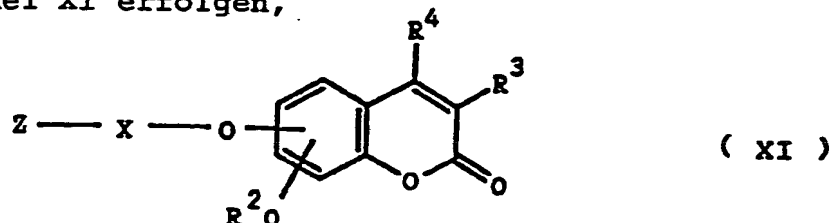
worin R^1 und Y die oben genannten Bedeutungen besitzen, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel V auch in Form ihres Hydrochlorids oder eines anderen Säureadditionssalzes vorliegen kann.

Im Gegensatz zu den Varianten (a) und (b) wird bei dieser Variante keine Abgangsgruppe A benötigt, weshalb keine Säure entsteht und sich ein Basenzusatz erübrigt. Lösungsmittel, Ka-

- 10 -

talysatoren, Temperaturen, Drücke und sonstige Verfahrensbedingungen sind dagegen bei allen Varianten gleich.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I kann über reaktive Zwischenprodukte der allgemeinen Formel XI erfolgen,



worin R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und

X eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen und

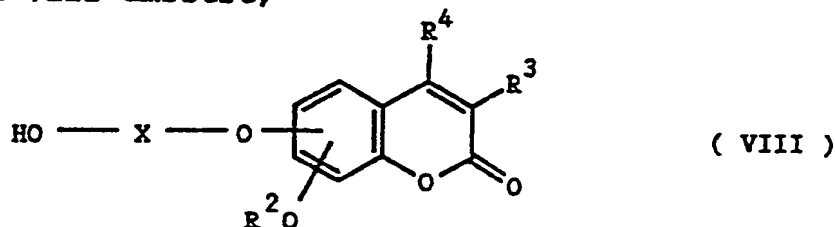
Z eine Hydroxyl- oder Methansulfonyloxygruppe, ein Halogenatom oder

Z-X gemeinsam ein Wasserstoffatom oder eine Oxiranylmethylengruppe

bedeuten.

Auf diese Zwischenprodukte, ihre Herstellung und Weiterverarbeitung wird nachfolgend näher eingegangen. Die Reste Z-X und R^2O - können wiederum in beliebigen Kombinationen an den Positionen 5 bis 8 des Cumaringerüsts gebunden sein, wobei die Positionen 6 und 7 bevorzugt sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI, in der R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, entweder mit Alkyldihalogeniden Hal-X-Hal umsetzt, worin X eine Alkylengruppe mit 2-5 C-Atomen bedeutet, oder mit Halogenalkoholen Hal-X-OH, worin X eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen bedeutet, erst zu Verbindungen der allgemeinen Formel VIII umsetzt,



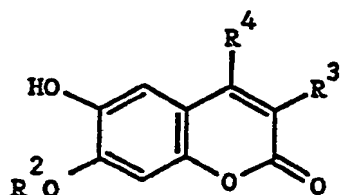
worin X , R^2 , R^3 und R^4 die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, und anschließend mit einem Sulfonsäurechlorid in an sich bekannter Weise umgesetzt. Die Umsetzungen mit den genannten Halogenverbindungen entsprechen den oben beschriebenen Verfahrensvarianten (a) und (b). Man verwendet die dort beschriebenen Basen, Lösungsmittel, Katalysator, Reaktionstemperaturen, Schutzgasatmosphäre und Druckbedingungen. Bevorzugt wird hier jedoch ein Alkalihydrid, -carbonat oder -hydrogencarbonat als Base und Dimethylformamid oder Butanon(-2) als Lösungsmittel. Die Umsetzungstemperatur liegt bevorzugt zwischen 60°C und 100°C .

Bei der Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel VIII mit einem Sulfonsäurechlorid werden in an sich bekannter Weise die Sulfonylverbindungen der Formel III mit den oben angegebenen Bedeutungen für X und R^2 , R^3 und R^4 und mit Alkylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy oder gegebenenfalls mit Alkyl, Nitro oder Halogen substituiertem Phenylsulfonyloxy als Abgangsgruppe A gebildet. Dazu setzt man den entsprechenden Alkohol der Formel VIII mit einem Alkyl-, Trifluormethyl- oder gegebenenfalls mit einem durch Alkyl, Nitro oder Halogen substituierten Phenyl-sulfonsäurehalogenid, vorzugsweise mit Methan- oder p-Toluolsulfonsäurechlorid, um. Zur Bindung der dabei entstehenden Halogenwasserstoff-Säure finden diese Reaktionen in Gegenwart einer Base wie z.B. eines Alkali- oder Erdalkalicarbonates oder -hydrogencarbonates oder eines tertiären oder aromatischen Amins statt, wobei vorzugsweise tertiäre Amine wie Triethylamin zum Einsatz kommen. Die Umsetzungen werden vorteilhaft in Gegenwart von gegenüber den Reaktanden inerten Lösungsmitteln durchgeführt. Gut geeignet sind hierfür aromatische Lösungsmittel wie Toluol, Xylol usw., oder dipolare aprotische Lösungsmittel wie aliphatische oder cycloaliphatische Ether, Carbonsäuredialkylamide, Tetraalkylharnstoffe, Ketone, Sulfoxide und halogenierte Alkane. Bevorzugt sind halogenierte Alkane wie Chloroform oder Dichlormethan. Die Reaktionstemperatur kann zwischen -30°C und $+60^{\circ}\text{C}$, bevorzugt jedoch zwischen 0°C und $+30^{\circ}\text{C}$, liegen. Oxidative Neben-

produkte lassen sich durch Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre, beispielsweise Stickstoff oder Argon, vermeiden.

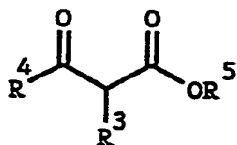
Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV können in entsprechender Weise wie diejenigen der Formel III dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI, in der R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Epichlorhydrin oder Epibromhydrin umsetzt, wobei die gleichen Reaktionsbedingungen eingehalten werden, wie bei den Varianten (a) und (b) angegeben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IX,



(IX)

worin R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, R^4 jedoch nicht Wasserstoff bedeutet, können dadurch hergestellt werden, daß man ein 2-Alkoxyhydrochinon $R^2O-C_6H_3(OH)_2$ mit einem β -Ketocarbonsäureester der allgemeinen Formel X,



(X)

in der R^3 und R^4 die vorstehend genannten Bedeutungen haben und R^5 ein Niederalkylrest ist, in an sich bekannter Weise in Gegenwart eines sauren Katalysators umgesetzt. Als sauren Katalysator verwendet man Mineral- oder Lewissäuren ohne Lösungsmittel oder in gegenüber der Reaktion inerten Lösungsmitteln wie z.B. Alkoholen oder Eisessig, vorzugsweise 50- bis 100%ige

Schwefelsäure ohne weiteres Lösungsmittel. Die Reaktion wird bei 0°C bis 60°C, vorzugsweise bei 0 bis 25°C durchgeführt.

Überraschenderweise verläuft diese Reaktion regioselektiv. Die ebenso als mögliche Reaktionsprodukte denkbaren 5-Alkoxy-6-hydroxy- und 8-Alkoxy-6-hydroxy-cumarin-Derivate wurden in keinem Fall beobachtet.

Die für die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I verwendeten Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln III, IV, VI, VIII und IX mit den oben angegebenen Bedeutungen für A, X, R², R³ und R⁴ sind mit wenigen Ausnahmen neu. Die neuen Zwischenprodukte, insbesondere diejenigen der allgemeinen Formel IX, sind deshalb ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Bekannt sind dagegen die durch Disclaimer vom Schutz ausgenommenen Verbindungen der allgemeinen Formel XI, bei denen Z-X gemeinsam ein Wasserstoffatom bedeuten und gleichzeitig entweder R³ = H und R⁴ = H, Methyl oder Phenyl oder R³ = Methyl und R⁴ = H bedeuten, sowie 7-Methoxy-6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on und 7-Methoxy-4-methyl-6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on.

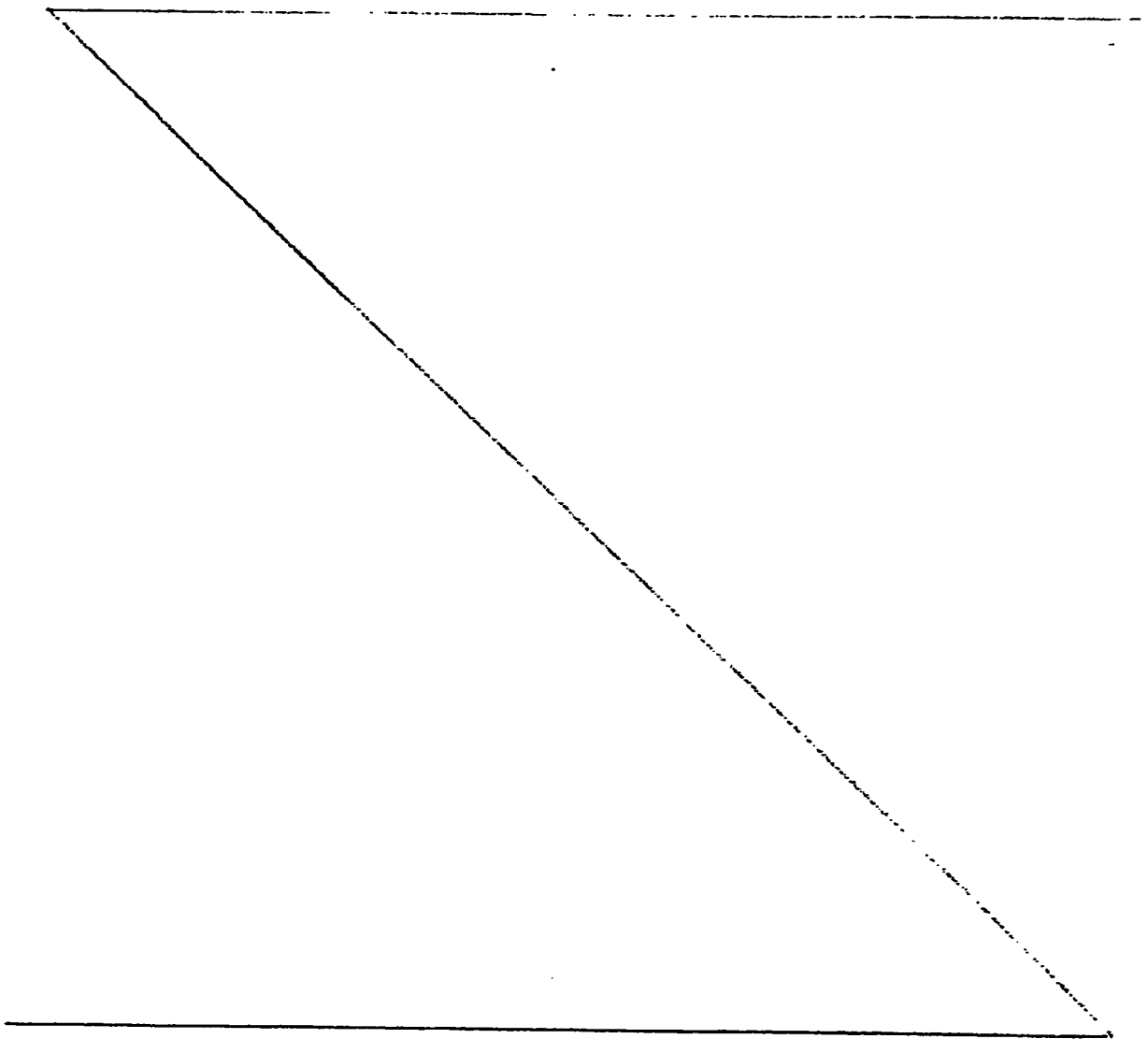
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können, sofern sie ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten, in Form von Racematen, Enantiomeren oder Diastereomeren vorliegen. Jede dieser Formen ist für sich allein oder im Gemisch mit einer oder mehreren der anderen Formen Gegenstand der Erfindung.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, die als Wirkstoff eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie gegebenenfalls zusätzlich pharmakologisch inerte Hilfsstoffe wie zum Beispiel Wasser, pflanzliche Öle, Polyethylenglykole, Glycerinester, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline®, Konservierungsmittel, Netzmittel, Emulgatoren, physiologisch unbedenkliche Salze, Puffersubstanzen, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Aromastoffe enthalten. Die Wahl der

- 14 -

Begleitstoffe hängt von der gewünschten Applikationsform wie z.B. Tabletten, Dragees, Säfte, Ampullen, Suppositorien, Salben oder Sprays ab. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch im Gemisch mit anderen bekannten Wirkstoffen verabreicht werden.

In den nachfolgenden Beispielen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, die Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die pharmakologischen Versuchsergebnisse näher beschrieben.



I. Beispiele 1 bis 66 für Endprodukte der allgemeinen Formel I

Zur Herstellung der in den nachfolgenden Beispielen 1 bis 66 näher beschriebenen Verbindungen wurden folgende Verfahren benutzt:

Verfahren A: 5 bis 10 g des entsprechend mit R^2O , R^3 und R^4 substituierten Methansulfonyloxyalkoxy-2H-1-benzopyran-2-ons oder Halogenalkoxy-2H-1-benzopyran-2-ons werden mit 1.0 bis 1.5 Äquivalenten des gewünschten mit R^1 substituierten Piperidins oder Piperazins in Form der Base oder des Hydrochlorids, mit 2.0 Äquivalenten Kaliumcarbonat und mit etwa 1 g Kaliumiodid in etwa 200 ml Dimethylformamid 4 bis 60 h unter Stickstoff bei 40 bis 80°C gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt in Chloroform oder Ethylacetat auf, wäscht gegebenenfalls mit verdünnter Natronlauge, dann mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt erneut das Lösungsmittel. Man reinigt durch Umkristallisation oder säulenchromatographisch über Kieselgel.

Verfahren B: 4 bis 11 g des entsprechend mit R^2O , R^3 und R^4 substituierten Methansulfonyloxyalkoxy-2H-1-benzopyran-2-ons oder Halogenalkoxy-2H-1-benzopyran-2-ons werden mit einem Äquivalent des gewünschten mit R^1 substituierten Piperidins oder Piperazins in Form der Base oder des Hydrochlorids, mit 2.0 Äquivalenten Kaliumhydrogencarbonat und mit etwa 1 g Kaliumiodid in etwa 200 ml Dimethylformamid 4 bis 75 h unter Stickstoff bei 25 bis 90 °C gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt in Chloroform oder Ethylacetat auf, wäscht gegebenenfalls mit verdünnter Natronlauge, dann mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt erneut das Lösungsmittel. Man reinigt durch Umkristallisation oder säulenchromatographisch über Kieselgel.

Verfahren C: 5.0 g des entsprechend mit R^2O , R^3 und R^4 substituierten Oxiranylmethoxy-2H-1-benzopyran-2-ons werden mit einem Äquivalent des gewünschten mit R^1 substituierten Piperidins oder Piperazins in 250 ml Ethanol 1 bis 7 d unter Stick-

stoff bei 25 bis 50 °C gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt durch Umkristallisation oder säulenchromatographisch über Kieselgel.

Verfahren D: Man tropft bei Raumtemperatur unter Stickstoff zu 1.05 bis 1.1 Äquivalenten Natriumhydrid in Dimethylformamid ein Äquivalent des entsprechend mit R²O, R³ und R⁴ substituierten Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-ons in Dimethylformamid und rührt zwei Stunden bei Raumtemperatur. Dazu gibt man 1.1 Äquivalente des gewünschten mit R¹ substituierten 1-(3-Chlorpropyl)piperidins oder -piperazins und etwa 0.2 Äquivalente Kaliumiodid und rührt 2.5 bis 5 h unter Stickstoff bei 85 bis 90°C. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, kristallisiert um oder nimmt in Chloroform auf, wäscht gegebenenfalls mit verdünnter Natronlauge, dann mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, entfernt erneut das Lösungsmittel und reinigt durch Umkristallisation.

Verfahren E: Zu einer Lösung der Base in Chloroform, Ethanol, Isopropanol, Aceton oder Chloroform/Diethylether gibt man ein bis zwei Äquivalente Fumarsäure, gelöst in Ethanol, Isopropanol oder Aceton. Das Fumarat fällt sofort oder beim Einengen kristallin an und wird umkristallisiert.

Verfahren F: In eine Lösung der Base in Diethylether und/oder Chloroform wird bis zur vollständigen Fällung des Hydrochlorids Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

Verfahren G: Zu einer Lösung der Base in Isopropanol, Chloroform oder Chloroform/Diethylether gibt man etwa 1.5 Äquivalente HCl (6 molar in Isopropanol). Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

Bei den Verfahren E bis G wird, soweit in den Beispielen nichts anderes beschrieben wird, jeweils 1.0 HCl bzw. C₄H₄O₄ addiert.

Beispiel 1: 7-Methoxy-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren A (23 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 67) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 55 %; Schmp. 124 - 125°C (aus Ethanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 88 %; Schmp. 172 - 173°C (aus Ethanol).

Beispiel 2: 6-Methoxy-7-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (9 h bei 70°C); Ausgangsmaterialien: 7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 69) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 94 %; Schmp. 82 - 83°C (aus Isopropanol/TBME).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 94 %; Schmp. 168 - 170°C (aus Isopropanol/TBME).

Beispiel 3: 7-Ethoxy-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren A (26 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 6-(3-Chlorpropoxy)-7-ethoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 70) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 57 %; Schmp. 151 - 153°C (aus Methanol/Ethanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 78 %; Schmp. 170 - 173°C (aus Ethanol).

Beispiel 4: 6-Ethoxy-7-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (40 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 6-Ethoxy-7-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 71) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 76 %; Schmp. 116 - 117°C (aus Isopropanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 94 %; Schmp. 185 - 187°C (aus Ethanol/Aceton).

Beispiel 5: 6-(Cyclopentyloxy)-7-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (25 h bei 40°C); Ausgangsmaterialien: 6-(Cyclopentyloxy)-7-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 72) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 68 %; Schmp. 101 - 103°C (aus TBME/Isopropanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 88 %; Schmp. 171 - 173°C (aus Aceton).

Beispiel 6: 7-Methoxy-6-{3-[4-(3-trifluormethylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren A (10 h bei 80°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 67) und 1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin; Ausbeute 71 % Öl.

Hydrochlorid: Verfahren F; Ausbeute 87 %; Schmp. 120 - 122°C (aus Ethanol).

Beispiel 7: 7-Ethoxy-6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren A (48 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 6-(3-Chlorpropoxy)-7-ethoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 70) und 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin Hydrochlorid; Ausbeute 49 %; Schmp. 78 - 80°C (aus Isopropanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 82 %; Schmp. 149 - 150°C (aus Ethanol).

Beispiel 8: 7-{3-[4-(Bis(4-fluorphenyl)methyl)-1-piperazinyl]propoxy}-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (36 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 7-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 68) und 1-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazin; Ausbeute 76 % Öl.

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 82 % ; Schmp. 200 - 202°C (aus Aceton).

Beispiel 9: 7-Methoxy-6-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren A (4 h bei 80°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel

67) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 55 %; Schmp. 123 - 125°C (aus Isopropanol).

Hydrochlorid: Verfahren G; Ausbeute 96 %; Schmp. 212 - 215°C (aus Isopropanol/Ethanol).

Beispiel 10: 6-Methoxy-7-[3-(4-phenyl-1-piperidinyloxy)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (20 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 7-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 68) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 73 %; Schmp. 97 - 99°C (aus Isopropanol).

Hydrochlorid: Verfahren G; Ausbeute 93 %; Schmp. 198 - 200°C (aus Isopropanol).

Beispiel 11: 6-Ethoxy-7-[3-(4-phenyl-1-piperidinyloxy)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (40 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 6-Ethoxy-7-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 71) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 81 %; Schmp. 77 - 79°C (aus TBME/Isopropanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 74 %; Schmp. 212 - 215°C (aus Ethanol/Aceton).

Beispiel 12: 6-(1-Methylethoxy)-7-[3-(4-phenyl-1-piperidinyloxy)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (24 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 7-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-6-(1-methylethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 73) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 69 %; Schmp. 86 - 87°C (aus TBME).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 90 %; Schmp. 164 - 167°C (aus Ethanol/Aceton).

Beispiel 13: 6-(Cyclopentyloxy)-7-[3-(4-phenyl-1-piperidinyloxy)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (30 h bei 45°C); Ausgangsmaterialien: 6-(Cyclopentyloxy)-7-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 72) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 48 %; Schmp. 96 - 97°C (aus TBME/Isopropanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 83 %; Schmp. 171 - 173°C (aus Aceton).

Beispiel 14: 7-{3-[4-(Bis(4-fluorphenyl)hydroxymethyl)-1-piperidinyl]propoxy}-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (36 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 7-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 68) und 4-[Bis(4-fluorphenyl)hydroxymethyl]piperidin; Ausbeute 46 % Öl.

Fumarat ($\times 0.5 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$): Verfahren E; Ausbeute 60 %; Schmp. 140 - 142°C (aus Aceton/Petrolether).

Beispiel 15: 6-{3-[4-(Bis(4-fluorphenyl)methylen)-1-piperidinyl]propoxy}-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren A (6 h bei 80°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 67) und 4-[Bis-(4-fluorphenyl)hydroxymethyl]piperidin; Ausbeute 64 % Öl. Erwärmen in alkoholischer Salzsäure führt unter Abspaltung von Wasser zur Titelverbindung.

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 79 %; Schmp. 135 - 138°C (aus Ethanol/Petrolether).

Beispiel 16: 6-{3-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperidinyl]propoxy}-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (6 h bei 80°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 67) und 4-(Diphenylmethyl)piperidin; Ausbeute 75 % Öl.

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 73 %; Schmp. 199 - 200°C (aus Aceton/Methanol).

Beispiel 17: 7-{3-[4-(Diphenylhydroxymethyl)-1-piperidinyl]propoxy}-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (12 h bei 70°C); Ausgangsmaterialien: 7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 69) und 4-(Diphenylhydroxymethyl)piperidin; Ausbeute 54 % Öl.

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 82 %; Schmp. 155 - 157°C (aus Ethanol/Wasser).

Beispiel 18: (+-)-7-Methoxy-6-[2-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on.

Verfahren C (5 d bei 40°C); Ausgangsmaterialien: 7-Methoxy-6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 99 %; Schmp. 160 - 162°C (aus Isopropanol/Ethanol). Hydrochlorid: Verfahren F; Ausbeute 78 %; Schmp. 222 - 225°C (aus Isopropanol/Ethanol/Methanol).

Beispiel 19: (+-)-6-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropoxy}-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren C (3 d bei 40°C); Ausgangsmaterialien: 7-Methoxy-6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on und 1-(3-Chlorphenyl)-piperazin; Ausbeute 85 %; Schmp. 140 - 141°C (aus Isopropanol).

Hydrochlorid (x 1.7 HCl): Verfahren F; Ausbeute 88 %; Schmp. 222 - 224°C.

Beispiel 20: (+-)-6-{2-Hydroxy-3-[4-(3-trifluormethylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren C (7 d bei 25°C); Ausgangsmaterialien: 7-Methoxy-6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on und 1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin; wird roh zum Hydrochlorid umgesetzt. Hydrochlorid: Verfahren F; Ausbeute 30 % (bezogen auf das Oxiran); Schmp. 196 - 197°C (aus Isopropanol).

Beispiel 21: (+-)-7-{2-Hydroxy-3-[4-(3-trifluormethylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren C (1.5 d bei 45°C); Ausgangsmaterialien: 6-Methoxy-7-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 86) und 1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin; Ausbeute 80 %; Schmp. 133 - 135°C (aus Methanol).

Hydrochlorid: Verfahren F; Ausbeute 83 %; Schmp. 125 - 128°C (Zers.; aus Isopropanol).

Beispiel 22: (+-)-6-[2-Hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren C (1 d bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 7-Methoxy-6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on und 4-Phenylpiperi-

din; Ausbeute 88 % Öl.

Hydrochlorid: Verfahren F; Ausbeute 50 %; Schmp. 213 - 216°C
(aus Isopropanol/Ethanol).

Beispiel 23: (+)-7-[2-Hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperidinyl)-
propoxy]-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren C (27 h bei 45°C); Ausgangsmaterialien: 6-Methoxy-
7-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 86) und
4-Phenylpiperidin; Ausbeute 69 %; Schmp. 114 - 115°C (aus
Isopropanol/Ethanol).

Hydrochlorid: Verfahren G; Ausbeute 82 %; Schmp. 202 - 205°C
(aus Isopropanol/Ethanol).

Beispiel 24: (+)-6-[2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-4-phenyl-1-pipe-
ridinyl)propoxy]-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren C (3 d bei 40°C); Ausgangsmaterialien: 7-Methoxy-
6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on und 4-Hydroxy-4-
phenylpiperidin; Ausbeute 69 %; Schmp. 155 - 157°C (aus
Isopropanol).

Hydrochlorid: Verfahren G; Ausbeute 88 %; Schmp. 202 - 203°C
(aus Isopropanol).

Beispiel 25: (+)-6-{3-[4-(Bis(4-fluorphenyl)hydroxymethyl)-
1-piperidinyl]-2-hydroxypropoxy}-7-methoxy-2H-1-benzopyran-
2-on

Verfahren C (5 d bei 45°C); Ausgangsmaterialien: 7-Methoxy-
6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on und 4-[Bis(4-fluor-
phenyl)hydroxymethyl]piperidin; Ausbeute 45 %; Schmp. 220 -
221°C (aus Methanol/Chloroform).

Hydrochlorid: Verfahren G; Ausbeute 99 %; Schmp. 172 - 174°C
(aus Isopropanol/Ethanol).

Beispiel 26: 7-Methoxy-4-methyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazi-
nyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (32 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-
(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzo-
pyran-2-on (Beispiel 74) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 77 %;
Schmp. 137 - 140°C (aus Isopropanol/Ethanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 79 %; Schmp. 195 - 200°C (aus Ethanol/Aceton).

Beispiel 27: 7-Methoxy-4-methyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (26 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 74) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 77 %; Schmp. 141 - 143°C (aus Isopropanol/Ethanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 89 %; Schmp. 221 - 223°C (aus Ethanol).

Beispiel 28: 7-Methoxy-3,4-dimethyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren A (45 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-3,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 75) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 64 %; Schmp. 151 - 152°C (aus Ethanol/Methanol).

Fumarat (x 0.5 C₄H₄O₄): Verfahren E; Ausbeute 92 %; Schmp. 207 - 209°C (aus Ethanol/Methanol).

Beispiel 29: 7-Methoxy-3,4-dimethyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren A (9 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-3,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 75) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 64 %; Schmp. 152 - 153°C (aus Ethanol/Isopropanol).

Fumarat (x 0.5 C₄H₄O₄): Verfahren E; Ausbeute 92 %; Schmp. 209 - 210°C (aus Ethanol/Methanol).

Beispiel 30: 6-{3-[4-(4-Chlorphenylmethyl)-1-piperazinyl]-propoxy}-7-methoxy-3,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren D (5 h bei 90°C); Ausgangsmaterialien: 6-Hydroxy-7-methoxy-3,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 103) und 1-[(4-Chlorphenyl)methyl]-4-(3-chlorpropyl)piperazin; Ausbeute: 74 %; Schmp. 96 - 97°C (aus Isopropanol/Petrolether).

Hydrochlorid (x 2 HCl): Verfahren G; Ausbeute 95 %; Schmp. 255 - 260°C (aus Isopropanol/Wasser).

Beispiel 31: 7-Methoxy-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-4-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren D (3 h bei 85°C); Ausgangsmaterialien: 6-Hydroxy-7-methoxy-4-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 104) und 1-(3-Chlorpropyl)-4-phenylpiperazin; Ausbeute 37 %; Schmp. 115 - 116°C (aus Isopropanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 70 %; Schmp. 183 - 185°C (aus Ethanol/Isopropanol).

Beispiel 32: 7-Methoxy-6-[3-(4-phenyl-1-piperidiny)propoxy]-4-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren D (3 h bei 85°C); Ausgangsmaterialien: 6-Hydroxy-7-methoxy-4-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 104) und 1-(3-Chlorpropyl)-4-phenylpiperidin; Ausbeute 45 %; Schmp. 125 - 126°C (aus TBME/Methanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 59 %; Schmp. 176 - 179°C (aus Ethanol/TBME).

Beispiel 33: 7-Methoxy-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-4-propyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren A (21 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-4-propyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 76) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 55 %; Schmp. 108 - 109°C (aus Isopropanol/Ethanol).

Fumarat (x 1.2 C₄H₄O₄): Verfahren E; Ausbeute 79 %; Schmp. 206 - 207°C (aus Aceton/Methanol).

Beispiel 34: 7-Methoxy-6-[3-(4-phenyl-1-piperidiny)propoxy]-4-propyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren A (20 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-4-propyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 76) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 54 %; Schmp. 101 - 102°C (aus TBME/Petrolether).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 62 %; Schmp. 191 - 194°C (aus Aceton/Methanol).

Beispiel 35: 7-Methoxy-4-(1-methylethyl)-6-[3-(4-phenyl-1-pi-

perazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

4.0 g (17 mmol) 6-Hydroxy-7-methoxy-4-(1-methylethyl)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 105), 4.7 g (20.5 mmol) 1-(3-Chlorpropyl)-4-phenyl-piperazin, 4.7 g (34 mmol) Kaliumcarbonat und 1.0 g Kaliumiodid werden in 300 ml DMF 44 h unter Stickstoff bei 60 °C geführt. Man filtriert, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt in Chloroform auf, wäscht mit verdünnter Natronlauge und mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft erneut ein. Man erhält 5.5 g (74 %) Kristalle mit Schmp. 94 - 96°C (aus Isopropanol/TBME).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 88 %; Schmp. 175 - 176°C (aus Isopropanol/Ethanol).

Beispiel 36: 7-Methoxy-4-(1-methylethyl)-6-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren D (2.5 h bei 85°C); Ausgangsmaterialien: 6-Hydroxy-7-methoxy-4-(1-methylethyl)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 105) und 1-(3-Chlorpropyl)-4-phenyl-piperidin; Ausbeute 85 %; Schmp. 62 - 65°C (aus TBME).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 65 %; Schmp. 155 - 157°C (aus Aceton, ausgekocht mit TBME).

Beispiel 37: 3-Butyl-7-methoxy-4-methyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (60 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 3-Butyl-6-(3-chlorpropoxy)-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 77) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 72 %; Schmp. 130 - 131°C (aus Isopropanol/TBME).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 57 %; Schmp. 205 - 208°C (aus Aceton/Wasser).

Beispiel 38: 3-Butyl-7-methoxy-4-methyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (60 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 3-Butyl-6-(3-chlorpropoxy)-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 77) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 51 % öliges Rohprodukt.

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 89 %; Schmp. 176 - 178°C (aus

Aceton).

Beispiel 39: 7-Methoxy-4-phenyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (60 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-4-phenyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 78) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 86 %; Schmp. 139 - 141°C (aus TBME/Isopropanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 93 %; Schmp. 145 - 147°C (aus Aceton/Diethylether).

Beispiel 40: 7-Methoxy-4-phenyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (16 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-4-phenyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 78) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 100 % Öl.

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 84 %; Schmp. 150 - 152°C (aus Aceton).

Beispiel 41: 7-Methoxy-4-methyl-3-phenyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren B (40 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 6-(3-Chlorpropoxy)-7-methoxy-4-methyl-3-phenyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 79) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 66 %; Schmp. 168 - 170°C (aus Isopropanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 95 %; Schmp. 219 - 221°C (aus Aceton).

Beispiel 42: 7,8,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-2-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on

Verfahren B (24 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 7,8,9,10-Tetrahydro-2-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-3-methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on (Beispiel 80) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 94 %; Schmp. 104 - 106°C (aus TBME/ Isopropanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 92 %; Schmp. 160 - 161°C (aus Ethanol/Aceton).

Beispiel 43: 7,8,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-2-[3-(4-phenyl-1-

piperidinyloxypropoxy]-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on

Verfahren B (20 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 7,8,9,10-Tetrahydro-2-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-3-methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on (Beispiel 80) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 100 % (roh).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 72 % bezogen auf die Methansulfonylverbindung; Schmp. 184 - 186°C (aus Ethanol/Aceton).

Beispiel 44: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[2-(4-phenyl-1-piperazinyloxy)ethoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren B (24 h bei 80°C); Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-[2-(methansulfonyloxy)ethoxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 81) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 90 %; Schmp. 155 - 156°C (aus Isopropanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 94 %; Schmp. 182 - 185°C (aus Aceton).

Beispiel 45: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[3-(4-phenyl-1-piperazinyloxy)propoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren B (40 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 82) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute > 100 % öliges Rohprodukt.

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 72 % bezogen auf die Methansulfonylverbindung; Schmp. 184 - 186°C (aus Ethanol/Aceton).

Beispiel 46: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[4-(4-phenyl-1-piperazinyloxy)butyloxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren B (16 h bei 80°C); Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-[4-(methansulfonyloxy)butyloxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 84) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 55 %; Schmp. 162 - 165°C (aus Ethanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 95 %; Schmp. 179 - 183°C (aus Aceton).

Beispiel 47: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[5-(4-phenyl-1-piperazinyloxy)pentyloxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren B (10 h bei 80°C); Ausgangsmaterialien: 8-(5-Brom-

pentylloxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 85) und 1-Phenylpiperazin; Ausbeute 97 %; Schmp. 118 - 120°C (aus Isopropanol).

Fumarat (x 0.5 C₄H₄O₄): Verfahren E; Ausbeute 93 %; Schmp. 153 - 155°C (aus Isopropanol/TBME).

Beispiel 48: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[2-(4-phenyl-1-piperidinyl)ethoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (16 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-[2-(methansulfonyloxy)ethoxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]-benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 81) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 93 %; Schmp. 150 - 152°C (aus Isopropanol).
Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 84 %; Schmp. 185 - 187°C (aus Ethanol/Isopropanol).

Beispiel 49: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propoxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (60 h bei 25°C); Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]-benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 82) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 65 %; Schmp. 164 - 166°C (aus Isopropanol).
Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 86 %; Schmp. 195 - 198°C (aus Ethanol).

Beispiel 50: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[4-(4-phenyl-1-piperidinyl)butyloxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (16 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-[4-(methansulfonyloxy)butyloxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]-benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 84) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 73 %; Schmp. 104 - 105°C (aus TBME).
Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 77 %; Schmp. 192 - 193°C (aus Isopropanol).

Beispiel 51: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-[5-(4-phenyl-1-piperidinyl)pentylloxy]cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (20 h bei 80°C); Ausgangsmaterialien: 8-(5-Brom-pentylloxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 85) und 4-Phenylpiperidin; Ausbeute 37 %;

Schmp. 103 - 105°C (aus Isopropanol/TBME).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 94 %; Schmp. 176 - 178°C (aus Isopropanol/TBME).

Beispiel 52: 8-{3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (12 h bei 55°C); Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]-benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 82) und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin; Ausbeute 84 %; Schmp. 139 - 141°C (aus Ethanol).
Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 90 %; Schmp. 195 - 200°C (aus Ethanol).

Beispiel 53: 8-{3-[4-(2,3-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (20 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]-benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 82) und 1-(2,3-Dimethylphenyl)-piperazin; Ausbeute 84 %; Schmp. 164 - 166°C (aus Ethanol).
Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 94 %; Schmp. 235 - 237°C (aus Aceton).

Beispiel 54: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren A (40 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin Hydrochlorid; Ausbeute 56 %; Schmp. 177 - 178°C (aus Chloroform/Ethanol).
Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 87 %; Schmp. 173 - 174°C (aus Aceton).

Beispiel 55: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-{3-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (60 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(3-Methoxyphenyl)piperazin;

Ausbeute 58 %; Schmp. 130 - 132°C (aus Ethanol/ Isopropanol).
Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 80 %; Schmp. 174 - 175°C (aus Aceton).

Beispiel 56: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-{3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren A (60 h bei 40°C); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(4-Methoxyphenyl)piperazin Dihydrochlorid; Ausbeute 45 %; Schmp. 155 - 156°C (aus Ethanol).
Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 96 %; Schmp. 207 - 210°C (aus Aceton).

Beispiel 57: 8-{3-[4-(2-Ethoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (40 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(2-Ethoxyphenyl)piperazin Hydrochlorid; Ausbeute 72 %; Schmp. 169 - 170°C (aus Isopropanol).
Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 85 %; Schmp. 159 - 161°C (aus Aceton).

Beispiel 58: 8-{3-[4-(2-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (70 h bei 50°C; 4 Äquivalente Kaliumhydrogencarbonat); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(2-Chlorphenyl)piperazin Dihydrochlorid; Ausbeute 61 % Rohprodukt.
Fumarat (x 0.5 C₄H₄O₄): Verfahren E; Ausbeute 76 %; Schmp. 206 - 209°C (aus Aceton).

Beispiel 59: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-{3-[4-(2-methylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (60 h bei 45°C; 4 Äquivalente Kaliumhydrogencarbonat); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(2-Methylphenyl)piperazin Hydrochlorid; Ausbeute 52 %

Rohprodukt.

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 76 %; Schmp. 215 - 218°C
(Zers.; aus Chloroform/Ethanol).

Beispiel 60: 2,3-Dihydro-8-{3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren A (40 h bei 50°C; 4 Äquivalente Kaliumcarbonat);
Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(2-Hydroxyphenyl)piperazin Dihydrobromid; Ausbeute 54 %; Schmp. 136 - 139°C (aus Chloroform/Ethanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 84 %; Schmp. 196 - 199°C (aus Aceton).

Beispiel 61: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-{3-[4-(4-Nitrophenyl)-1-piperazinyl]propoxy}cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (60 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(4-Nitrophenyl)piperazin; Ausbeute 43 %; Schmp. 226 - 228°C (Zers.; aus Aceton).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 92 %; Schmp. 216°C (Zers.; aus Aceton).

Beispiel 62: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-{3-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]propoxy}cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (75 h bei 45°C); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(2-Pyridinyl)piperazin; Ausbeute 68 %; Schmp. 152 - 154°C (aus Chloroform/ Ethanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 96 %; Schmp. 205 - 207°C (aus Aceton).

Beispiel 63: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-{3-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]propoxy}cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (60 h bei 50°C; 4 Äquivalente Kaliumhydrogencarbonat); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(2-Pyrimidinyl)piperazin Dihydrochlorid; Ausbeute 54 %;

Schmp. 184 - 186°C (aus Chloroform/ Ethanol).

Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 77 %; Schmp. 226 - 228°C (aus Aceton).

Beispiel 64: 2,3-Dihydro-7-methoxy-8-{3-[4-(phenylmethyl)-1-piperidinyl]propoxy}cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (25 h bei 50°C); Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]-benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 82) und 4-(Phenylmethyl)piperidin; Ausbeute 71 %; Schmp. 119 - 120°C (aus Ethanol).
Fumarat: Verfahren E; Ausbeute 91 %; Schmp. 195 - 197°C (aus Aceton).

Beispiel 65: 8-{3-[4-(Bis(4-fluorphenyl)hydroxymethyl)-1-piperidinyl]propoxy}-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (38 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 4-[Bis(4-fluorphenyl)hydroxymethyl]piperidin; Ausbeute 67 %; Schmp. 91°C (Zers.; aus Aceton/TBME).
Fumarat (x 0.5 C₄H₄O₄): Verfahren E; Ausbeute 70 %; Schmp. 191°C (Zers.; aus Wasser).

Beispiel 66: 8-{3-[4-(2-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]propoxy}-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on
Verfahren B (50 h bei 60°C); Ausgangsmaterialien: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 83) und 1-(2-Fluorphenyl)piperazin; Ausbeute 59 %; Schmp. 148 - 150°C (aus Ethanol).
Fumarat (x H₂O): Verfahren E; Ausbeute 78 %; Schmp. 205 - 210°C (aus Wasser).

II. Beispiele 67 bis 85 für Zwischenprodukte der allgemeinen Formel III

Zur Herstellung der in den nachfolgenden Beispielen 67 bis 85

näher beschriebenen Verbindungen wurden folgende Verfahren benutzt:

Verfahren H: Das entsprechend mit R^2O , R^3 und R^4 substituierte Hydroxyalkoxy-2H-1-benzopyran-2-on und 1.5 bis 3 Äquivalente Triethylamin werden in Chloroform bei 0 bis 25°C tropfenweise mit 1.5 bis 3 Äquivalenten Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man rührt mindestens 30 min unter Stickstoff bei 0 bis 25°C, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft im Vakuum ein und reinigt durch Umkristallisation.

Verfahren I: Das entsprechend mit R^2O , R^3 und R^4 substituierte Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on, 1.25 bis 1.5 Äquivalente des gewünschten α,ω -Dihalogenalkans und 1.5 Äquivalente Kaliumcarbonat werden in 2-Butanon unter Stickstoff 16 bis 60 h bei 80°C gerührt. Man filtriert, entfernt das Lösungsmittel und reinigt, wenn möglich, durch Umkristallisation. Gegebenenfalls nimmt man in Chloroform auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft im Vakuum ein und reinigt dann durch Umkristallisation.

Beispiel 67: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren H; Ausgangsmaterial: 6-(3-Hydroxypropoxy)-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 87); Ausbeute 91 %; Schmp. 136 - 137°C (aus Methanol/Ethanol).

Beispiel 68: 7-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren H; Ausgangsmaterial: 7-(3-Hydroxypropoxy)-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 88); Ausbeute 90 %; Schmp. 148 - 149°C (aus Isopropanol/Ethanol).

Beispiel 69: 7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren I; Ausgangsmaterialien: Scopoletin und 1-Brom-3-chlorpropan; Ausbeute 94 %; Schmp. 97 - 98°C (aus Ethanol/Wasser).

Beispiel 70: 6-(3-Chlorpropoxy)-7-ethoxy-2H-1-benzopyran-2-on
Verfahren I; Ausgangsmaterialien: 7-Ethoxy-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 100) und 1-Brom-3-chlorpropan;
Ausbeute 91 %; Schmp. 91 - 92°C (aus Ethanol/ Wasser).

Beispiel 71: 6-Ethoxy-7-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on
Verfahren H; Ausgangsmaterial: 6-Ethoxy-7-(3-hydroxypropoxy)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 89); Ausbeute 98 %; Schmp. 103 - 105°C (aus Ethanol).

Beispiel 72: 6-(Cyclopentyloxy)-7-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-2H-1-benzopyran-2-on
Verfahren H; Ausgangsmaterial: 6-(Cyclopentyloxy)-7-(3-hydroxypropoxy)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 90); Ausbeute > 100 % öliges Rohprodukt.

Beispiel 73: 7-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-6-(1-methylethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on
Verfahren H; Ausgangsmaterial: 7-(3-Hydroxypropoxy)-6-(1-methylethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 91); Ausbeute 78 %; Schmp. 91 - 93°C (aus Ethanol).

Beispiel 74: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on
Verfahren H; Ausgangsmaterial: 6-(3-Hydroxypropoxy)-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 92); Ausbeute 94 %; Schmp. 158 - 159°C (aus Ethanol/Aceton).

Beispiel 75: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-3,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-on
Verfahren H; Ausgangsmaterial: 6-(3-Hydroxypropoxy)-7-methoxy-3,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 93); Ausbeute 85 %; Schmp. 163 - 164°C (aus Ethanol/ Methanol).

Beispiel 76: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-4-propyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren H; Ausgangsmaterial: 6-(3-Hydroxypropoxy)-7-methoxy-4-propyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 94); Ausbeute 92 %; Schmp. 129 - 130°C (aus Methanol/Ethanol).

Beispiel 77: 3-Butyl-6-(3-chlorpropoxy)-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren I; Ausgangsmaterialien: 3-Butyl-6-hydroxy-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 107) und 1-Brom-3-chlorpropan; Ausbeute 99 %; Schmp. 106 - 107°C (aus Ethanol).

Beispiel 78: 6-[3-(Methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-4-phenyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren H; Ausgangsmaterial: 6-(3-Hydroxypropoxy)-7-methoxy-4-phenyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 95); Ausbeute 98 %; Schmp. 108 - 109°C (aus Ethanol).

Beispiel 79: 6-(3-Chlorpropoxy)-7-methoxy-4-methyl-3-phenyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren I; Ausgangsmaterialien: 6-Hydroxy-7-methoxy-4-methyl-3-phenyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 108) und 1-Brom-3-chlorpropan; Ausbeute 99 %; Schmp. 159 - 161°C (aus Ethanol).

Beispiel 80: 7,8,9,10-Tetrahydro-2-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-3-methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on

Verfahren H; Ausgangsmaterial: 7,8,9,10-Tetrahydro-2-(3-hydroxypropoxy)-3-methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on (Beispiel 96). Ausbeute 87 %; Schmp. 139 - 141°C (aus Ethanol).

Beispiel 81: 2,3-Dihydro-8-[2-(methansulfonyloxy)ethoxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren H; Ausgangsmaterial: 2,3-Dihydro-8-(2-hydroxyethoxy)-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 97); Ausbeute 96 %; Schmp. 185 - 190°C (aus Ethanol).

Beispiel 82: 2,3-Dihydro-8-[3-(methansulfonyloxy)propoxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren H; Ausgangsmaterial: 2,3-Dihydro-8-(3-hydroxy-

propoxy)-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 98); Ausbeute 88 %; Schmp. 149 - 150°C (aus Ethanol).

Beispiel 83: 8-(3-Chlorpropoxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren I; Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-hydroxy-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 109) und 1-Brom-3-chlorpropan; Ausbeute 84 %; Schmp. 174 - 176°C (aus Ethanol).

Beispiel 84: 2,3-Dihydro-8-[4-(methansulfonyloxy)butyloxy]-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren H; Ausgangsmaterial: 2,3-Dihydro-8-(4-hydroxybutyloxy)-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 99); Ausbeute 91 %; Schmp. 130 - 132°C (aus Ethanol).

Beispiel 85: 8-(5-Brompentyloxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren I; Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-hydroxy-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 109) und 1,5-Dibrompentan; Ausbeute 51 %; Schmp. 103 - 104°C (aus TBME).

III. Beispiel 86 für ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel IV

Beispiel 86: (+)-6-Methoxy-7-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on

25.0 g (130 mmol) Scopoletin, 15.3 ml (196 mmol) Epichlorhydrin, 36.0 g (260 mmol) Kaliumcarbonat und 2.5 g Kaliumiodid werden in 500 ml DMF unter Stickstoff 3 h bei 80°C gerührt. Man dampft im Vakuum ein, extrahiert mehrmals mit heißem Ethanol und dampft erneut ein: 21.2 g (66 %); Schmp. 143 - 145°C (aus Ethanol).

IV. Beispiele 87 bis 99 für Zwischenprodukte der allgemeinen Formel XI mit Z = OH

Zur Herstellung der in den nachfolgenden Beispielen 87 bis 99 näher beschriebenen Verbindungen wurden folgende Verfahren benutzt:

Verfahren J: Das entsprechend mit R^2O , R^3 und R^4 substituierte Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on, 2 bis 3 Äquivalente des gewünschten ω -Halogenalkanols, 2.5 bis 3 Äquivalente Kaliumcarbonat und 0.1 bis 0.2 Äquivalente Kaliumiodid werden in DMF 16 bis 45 h bei 60 bis 90°C gerührt. Man filtriert, dampft im Vakuum ein, nimmt in Chloroform auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft erneut ein.

Verfahren K: Man tropft das entsprechend mit R^2O , R^3 und R^4 substituierte Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on, gelöst in DMF, bei 25°C unter Stickstoff in eine Suspension von 1.1 Äquivalenten Natriumhydrid in DMF und rührt mindestens 30 min. Dazu gibt man 1.5 bis 2 Äquivalente des gewünschten ω -Halogenalkanols und 0.1 bis 0.2 Äquivalente Kaliumiodid und rührt 7 bis 40 h bei 80 bis 90°C. Man dampft im Vakuum ein, nimmt in Chloroform auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft erneut ein.

Beispiel 87: 6-(3-Hydroxypropoxy)-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren J; Ausgangsmaterialien: Isoscopoletin und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 69 %; Schmp. 126 - 127°C (aus TBME/Isopropanol).

Beispiel 88: 7-(3-Hydroxypropoxy)-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren J; Ausgangsmaterialien: Scopoletin und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 65 %; Schmp. 107 - 110°C (aus TBME).

Beispiel 89: 6-Ethoxy-7-(3-hydroxypropoxy)-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren K; Ausgangsmaterialien: 6-Ethoxy-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 69 %; Schmp. 96 - 98°C (aus Isopropanol/TBME).

Beispiel 90: 6-(Cyclopentyloxy)-7-(3-hydroxypropoxy)-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren K; Ausgangsmaterialien: 6-(Cyclopentyloxy)-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 101) und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 79 %; Schmp. 122 - 124°C (aus Isopropanol).

Beispiel 91: 7-(3-Hydroxypropoxy)-6-(1-methylethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren K; Ausgangsmaterialien: 7-Hydroxy-6-(1-methylethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 102) und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 80 %; Schmp. 92 - 94°C (aus TBME).

Beispiel 92: 6-(3-Hydroxypropoxy)-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren K; Ausgangsmaterialien: 6-Hydroxy-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 83 %; Schmp. 169 - 170.5°C (aus Isopropanol/Wasser).

Beispiel 93: 6-(3-Hydroxypropoxy)-7-methoxy-3,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren K; Ausgangsmaterialien: 6-Hydroxy-7-methoxy-3,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 103) und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 82 %; Schmp. 160 - 161°C (aus Isopropanol/Ethanol).

Beispiel 94: 6-(3-Hydroxypropoxy)-7-methoxy-4-propyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren K; Ausgangsmaterialien: 6-Hydroxy-7-methoxy-4-propyl-2H-1-benzopyran-2-on (Beispiel 106) und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 73 %; Schmp. 97 - 98°C (aus Isopropanol/Ethanol).

Beispiel 95: 6-(3-Hydroxypropoxy)-7-methoxy-4-phenyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren K; Ausgangsmaterialien: Dalbergin und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 85 %; Schmp. 164 - 165°C (aus Isopropanol).

Beispiel 96: 7,8,9,10-Tetrahydro-2-(3-hydroxypropoxy)-3-methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on

Verfahren K; Ausgangsmaterialien: 7,8,9,10-Tetrahydro-2-hydroxy-3-methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on (Beispiel 110) und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 74 %; Schmp. 176 - 177°C (aus Isopropanol/Ethanol/Aceton).

Beispiel 97: 2,3-Dihydro-8-(2-hydroxyethoxy)-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren J; Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-hydroxy-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 109) und 2-Bromethanol; Ausbeute 95 %; Schmp. 159 - 160°C (aus Ethanol).

Beispiel 98: 2,3-Dihydro-8-(3-hydroxypropoxy)-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren J (jedoch Kaliumhydrogencarbonat); Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-hydroxy-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 109) und 3-Chlor-1-propanol; Ausbeute 58 %; Schmp. 213 - 215°C (aus Isopropanol).

Beispiel 99: 2,3-Dihydro-8-(4-hydroxybutyloxy)-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren J; Ausgangsmaterialien: 2,3-Dihydro-8-hydroxy-7-methoxy-cyclopenta[c][1]benzopyran-4(1H)-on (Beispiel 109) und 4-Chlor-1-butanol; Ausbeute 79 %; Schmp. 142 - 143°C (aus Ethylacetat/Petrolether).

V. Beispiele 100 bis 110 für Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VI

Beispiel 100: 7-Ethoxy-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on

110 g (300 mmol) Esculin x 1.5 H₂O, 70 g (450 mmol) Ethyliodid und 82.8 g (600 mmol) Kaliumcarbonat werden in 400 ml DMF 30 h bei 85°C gerührt. Man filtriert, engt das Filtrat auf ca. 250 ml ein, gibt ca. 200 ml Ethanol dazu und läßt bei 0°C kristallisieren. Das Kristallisat wird in 800 ml 2n Schwefelsäure 5 h

unter Rückfluß gekocht. Man saugt das Produkt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Wasser/Ethanol um: 43.2 g (70 %), Schmp. 145 - 146°C.

Beispiel 101: 6-(Cyclopentyloxy)-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on

50.0 g (186 mmol) 6-Hydroxy-7-phenylmethoxy-2H-1-benzopyran-2-on, 41.7 g (280 mmol) Cyclopentylbromid, 51.4 g (372 mmol) Kaliumcarbonat und 5.0 g Kaliumiodid werden in 500 ml DMF 18 h bei 80°C gerührt. Man filtriert, dampft das Filtrat ein, nimmt in Chloroform auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft erneut ein: 60.0 g (96%) 6-(Cyclopentyloxy)-7-(phenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on, Schmp. 140 - 141°C (aus Isopropanol). Davon werden 15.0 g (45 mmol) in 200 ml Ethanol in Gegenwart von 2.0 g Pd auf Aktivkohle (5 %) 3 h bei 25°C und 7 bar Wasserstoffdruck hydriert. Man filtriert und entfernt das Lösungsmittel: 9.0 g (82 %), Schmp. 154 - 155°C (aus Isopropanol/TBME).

Beispiel 102: 7-Hydroxy-6-(1-methylethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on

50.0 g (186 mmol) 6-Hydroxy-7-phenylmethoxy-2H-1-benzopyran-2-on, 36.3 ml (387 mmol) Isopropylbromid, 51.5 g (373 mmol) Kaliumcarbonat und 5.0 g Kaliumiodid werden in 500 ml DMF 14 h bei 80°C gerührt. Man filtriert, dampft das Filtrat ein und kristallisiert aus Isopropanol um: 57.7 g (100 %) 6-(1-Methylethoxy)-7-(phenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on. Davon werden 50.0 g (161 mmol) in 100 ml Eisessig und 90 ml konz. Salzsäure 2.5 h bei 70°C gerührt. Man dampft ein und reinigt säulen chromatographisch über Kieselgel (Eluens: Chloroform/Methanol 98/2 H 95/5): 24.65 g (69 %), Schmp. 121 - 122°C (aus Isopropanol).

Zur Herstellung der in den nachfolgenden Beispielen 103 bis 110 näher beschriebenen Verbindungen wurde folgendes Verfahren benutzt:

Verfahren L: Zu einer Lösung von Methoxyhydrochinon in

Schwefelsäure (75 % in Wasser) tropft man bei 0 bis 25°C ein Äquivalent β -Ketoester X. Man rührt mindestens 30 min, gibt auf Eis und saugt das Produkt ab.

Beispiel 103: 6-Hydroxy-7-methoxy-3,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren L; Ausgangsmaterial: 2-Methylacetessigsäureethylester; Ausbeute 79 %; Schmp. 226 - 229°C (aus Isopropanol/Ethanol/Methanol).

Beispiel 104: 6-Hydroxy-7-methoxy-4-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren L; Ausgangsmaterial: 4,4,4-Trifluoracetessigsäure ethylester; Ausbeute 13 %; Schmp. 190 - 192°C (aus TBME/Petrolether).

Beispiel 105: 6-Hydroxy-7-methoxy-4-(1-methylethyl)-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren L; Ausgangsmaterial: 4-Methyl-3-oxopentansäuremethylester; Ausbeute 39 %; Schmp. 126 - 127°C (aus TBME/Isopropanol).

Beispiel 106: 6-Hydroxy-7-methoxy-4-propyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren L; Ausgangsmaterial: 3-Oxohexansäureethylester; Ausbeute 68 %; Schmp. 163 - 164°C (aus Isopropanol/Ethanol).

Beispiel 107: 3-Butyl-6-hydroxy-7-methoxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren L; Ausgangsmaterial: 2-Butylacetessigsäureethylester; Ausbeute 59 %; Schmp. 174 - 175°C (aus Ethanol).

Beispiel 108: 6-Hydroxy-7-methoxy-4-methyl-3-phenyl-2H-1-benzopyran-2-on

Verfahren L; Ausgangsmaterial: 2-Phenylacetessigsäureethylester; Ausbeute 99 %; Schmp. 258 - 260°C (aus Ethanol).

Beispiel 109: 2,3-Dihydro-8-hydroxy-7-methoxy-cyclopenta[c]-

[1]benzopyran-4(1H)-on

Verfahren L; Ausgangsmaterial: Cyclopentanon-2-carbonsäure-ethylester; Ausbeute 71 %; Schmp. 254 - 255°C (aus Isopropanol).

Beispiel 110: 7,8,9,10-Tetrahydro-2-hydroxy-3-methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on

Verfahren L; Ausgangsmaterial: Cyclohexanon-2-carbonsäure-ethylester; Ausbeute 86 %; Schmp. 184 - 186°C (aus Isopropanol).

Pharmakologische Untersuchungen

Zur Ermittlung der neuroprotektiven/antikonvulsiven Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden zwei leicht voneinander abweichende Methoden verwendet:

1. Zur Charakterisierung neuroprotektiver Wirksamkeit wurde männlichen NMRI-Mäusen mit einem Körpergewicht von 20-25 g NMDA in einer Menge von 25 mg/kg/10 ml intravenös appliziert. Als Folge dieser Applikation erleiden die Tiere klonische und teilweise auch tonische Konvulsionen, die zum Tode führen. Als Kriterium für die Wirksamkeit der untersuchten Verbindungen dient die Verhinderung des Todes.
2. Zur Charakterisierung antiepileptischer Wirksamkeit diente die gleiche Methode, wobei aber die NMDA-Dosis 40 mg/kg/10 ml i.v. betrug. Diese höhere NMDA-Dosis führte bei allen Versuchstieren zum Auftreten tonischer Konvulsionen.

Alle Versuchstiere hatten vor den Experimenten freien Zugang zu Futter und Wasser. Die Test- und Referenzsubstanzen wurden als Suspension in 0,2 % Agar oder Wasser, z.T. unter Zuhilfenahme von Lösungsvermittlern wie z.B. PEG-400, peroral durch Schlundsonde verabreicht. Kontrolltiere erhielten gleiche Volumina der Lösungsmittel gegebenenfalls unter Zusatz von Lösungsvermittlern appliziert. Eine Stunde nach Substanzapplikation wurde NMDA intravenös appliziert und das Auftreten von Konvulsionen beobachtet.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der nach Methode 1 durchgeführten Tests (NMDA 25 mg i.v.) bei Dosen von 5-100 mg der erfindungsgemäßen Verbindungen pro kg Körpergewicht im Vergleich zu bekannten NMDA-Antagonisten aufgeführt. Als %-Wirkung ist der prozentuale Anteil der überlebenden Tiere angegeben.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der nach Methode 2 durchgeführten Tests (NMDA 40 mg i.v.) bei Dosen von 5-25 mg der erfindungsgemäßen Verbindungen pro kg Körpergewicht im Vergleich zu bekannten Antikonvulsiva/Antiepileptika aufgeführt. Als %-Wirkung ist der prozentuale Anteil derjenigen Tiere angegeben, die bei dem Test vor dem Auftreten tonischer Konvulsionen geschützt waren.

In den Tabellen 1 und 2 sind außerdem als ED₅₀-Werte diejenigen Dosen der erfindungsgemäßen Substanzen und anderer NMDA-Antagonisten aufgeführt, die im NMDA-i.v.-Test (25 bzw. 40 mg/kg) eine Stunde nach Applikation 50 % der Tiere vor dem NMDA-induzierten Tod oder tonischen Konvulsionen schützen.

Die Bestimmung der ED₅₀-Werte erfolgte nach [Lichtfield und Wilcoxon, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 96, 99 (1949)] jeweils mit 4-5 Tiergruppen zu 10 Tieren je Dosisstufe.

Während der gesamten Versuchsdauer wurden die Tiere auf Anzeichen substanzbedingter Verhaltensänderungen und Neurotoxizität beobachtet. Bei sämtlichen erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in den verwendeten Dosierungen keinerlei Anzeichen einer toxischen Eigenwirkung beobachtet. Bis zu einer Dosis von 200 mg/kg konnte keine Mortalität festgestellt werden.

Die Feststellung der antiallergischen und entzündungshemmenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte mit einem passiven Pfötenanaphylaxie-Modell bei der Ratte. Dieses pharmakologische Modell ist eine etablierte Standardmethode zur Untersuchung von Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ I (Martel, R. und Klicius, J., Int. Archs. Allergy Appl. Immun. 55, 205-209 (1977), Nolan, J.C. et al., Agents and Actions 31, 210-218 (1990) und Walsh, D.A. et al., J. Med. Chem. 33, 1823-1827 (1990). Ähnlich wie bei allergischen Erkrankungen des Menschen sind auch an den passiven Anaphylaxiereaktionen bei der Ratte eine Vielzahl von Mediatoren beteiligt, wie z.B. Histamin, Serotonin, Leukotriene, Plättchen aktivierender

Faktor etc. (Weg, V.B. et al., Eur. J. Pharmacol. 204, 157-163 (1991)).

Für alle Versuche standen männliche Sprague-Dawley-Ratten zur Verfügung. Die Haltung der Versuchstiere erfolgte unter standardisierten Umweltbedingungen bei freiem Zugang zu Futter und Wasser. Zur Sensibilisierung gegenüber Antigen wurde den Versuchstieren 100 µl eines Maus-Antiserums gegen Ovalbumin subplantar in die linke Hinterpfote injiziert. Der Antikörper wurde dabei in einer Verdünnung verwendet, von der aus Versuchen bekannt war, daß sie ein signifikantes Pfotenödem auslöst. Die gegenüberliegende Pfote erhielt zur Kontrolle nur eine subplantare Injektion von 100 µl des Lösungsmittels (sterile physiologische NaCl-Lösung). Über Nacht wurde den Versuchstieren das Futter entzogen, Wasser stand ihnen aber weiterhin ad libitum zur Verfügung.

Am folgenden Morgen wurden die Versuchstiere unter Zuhilfenahme einer Schlundsonde peroral mit Test-, Referenz- oder Kontrollsubstanzen in 10 ml/kg 0,2 % Agar, dem teilweise Lösungsvermittler zugesetzt waren, behandelt. Pro Gruppe wurden bei allen Versuchen zwischen 6 und 8 Tiere verwendet. Eine Stunde später erfolgte die Auslösung der anaphylaktischen Reaktion durch die intravenöse Injektion von 10 mg/10 ml/kg Ovalbumin in physiologischer NaCl-Lösung. Nach dreißig Minuten wurden die Volumina beider Hinterpfoten plethysmographisch (Volumeter 2060, Rhema-Labortechnik, Hofheim) ermittelt. Das Ödemvolumen wurde aus der Differenz der Werte beider Pfoten errechnet. Alle ermittelten Werte sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt. Die antiallergische Wirkung ist dabei als prozentuale Hemmung des Ödemvolumens von Tieren der Testgruppe gegenüber parallel untersuchten Kontrollen angegeben. In der Tabelle 3 sind zusätzlich Untersuchungsergebnisse bekannter Antiallergika aufgeführt. Die Bestimmung der ED₅₀-Werte erfolgte über eine lineare Regression nach Log-Transformation der verabreichten Dosen, wobei mindestens drei Dosisstufen verwenden wurden.

- 46 -

Tabelle 1

NMDA - Test (25mg/kg i.v.)

Substanz gemäß Beisp.Nr.	Dosis (mg/kg) p.o. 1Std.vor Test	Anz.Tiere im Test	Schutzwirkung %	ED-50 (mg/kg p.o.)
1	25	8	100	
2	25	8	100	
3	5	8	62,5	
4	25	8	100	1,7
5	25	8	87,5	
6	25	8	87,5	13,5
7	5	8	100	0,9
8	100	8	62,5	
9	25	8	50	
10	25	8	75	23
11	25	8	62,5	
12	25	8	62,5	
13	25	8	100	
14	25	8	37,5	
15	25	8	50	
16	100	8	75	
17	100	8	37,5	
18	25	8	100	6,4
19	25	8	100	8,3
20	50	8	87,5	
21	50	8	62,5	
22	100	8	37,5	
23	100	8	100	28,5
24	100	8	37,5	
25	100	8	100	77
26	25	8	62,5	
27	25	8	50	
28	25	8	87,5	
29	25	8	87,5	
30	100	8	37,5	
31	25	8	87,5	
32	25	8	62,5	
33	25	8	100	4,4
34	25	8	75	
35	5	8	75	
36	25	8	50	
37	25	8	100	
38	25	8	87,5	
39	25	8	62,5	
40	100	8	37,5	

Tabelle 1 (Fortsetzung)
NMDA - Test (25mg/kg i.v.)

Substanz gemäß Beisp.Nr.	Dosis (mg/kg) p.o. 1Std.vor Test	Anz.Tiere im Test	Schutzwirkung %	ED-50 (mg/kg p.o.)
41	5	8	87,5	4,8
42	25	8	100	
43	25	8	100	5,5
44	25	8	87,5	4,8
45	25	8	100	1,2
46	25	8	100	3,9
47	5	8	62,5	
48	5	8	100	4,0
49	25	8	75	6,8
50	25	8	87,5	
51	5	8	12,5	
52	25	8	100	1,2
53	25	8	50	
54	5	8	100	0,4
55	5	8	100	1,1
56	5	8	87,5	2,6
57	5	8	100	
58	5	8	100	1,8
59	5	8	100	1,1
60	5	8	62,5	
61	100	8	25	
62	25	8	87,5	
63	25	8	12,5	
64	25	8	75	
65	100	8	12,5	
66	5	8	100	

Vergleichsverbindungen:

Flunarizin	50	8	100	22,8
Nimodipin	20	8	87,5	18,5
Verapamil	20	8	87,5	17,3
Dextromethorphan	50	8	50	66,7
Ketamin	20	8	0	

- 48 -

Tabelle 2

NMDA - Test (40mg/kg i.v.)

Substanz gemäß Beisp.Nr.	Dosis (mg/kg) p.o. 1Std.vor Test	Anz.Tiere im Test	Schutzwirkung %	ED-50 (mg/kg p.o.)
6	25	8	0	
10	5	8	25,0	
4	5	8	62,5	
49	20	8	87,5	4,0
43	5	8	37,5	
18	25	8	100	
19	25	8	87,5	
23	5	8	12,5	

Vergleichsverbindungen:

Flunarizin	50	8	100	
Nimodipin	20	8	25	25,4
Verapamil	50	8	50	
Dextranethorphan	100	8	100	58
Diazepam	5	8	25	
Valproinsäure	250	8	87,5	
Carbamazepin	50	8	75	
Diphenylhydantoin	50	8	50	
Phenobarbital	50	8	62,5	

Tabelle 3
Passive Pfotenanaphylaxie bei der Ratte

Substanz gemäß Beisp.Nr.	Dosis (mg/kg) p.o. 1 Stunde vor dem Rest	Schutzwirkung (in %)	ED-50 (mg/kg p.o.)
4	25	79	
8	25	35	
10	25	22	
12	25	12	
14	25	81 1)	2,4
15	25	60	
16	25	60	
17	25	83	
18	25	56	
19	25	32	
25	25	43	
26	25	66	
27	25	40	
28	25	72	
39	25	26	
40	25	27	
42	25	39	
43	25	19	
45	25	69	
46	25	35	
48	25	35	
49	25	47	
52	25	74	

Vergleichsverbindungen:

Astemizol	10	70	3,1
Cromoglykat 2)	2,25	58	1,1
Diphenhydramin	100	54	73
Ketotifen	30	77	5,6
Oxatomid	30	75	7,3
Picumast	25	-21	-
Theophyllin	60	58	41,2

- 1) Wirksamkeit bleibt über einen Zeitraum von 24 Stunden voll erhalten
- 2) Intravenöse Behandlung erfolgte unmittelbar vor dem Test, oral nicht wirksam

Beispiele für die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen der erfindungsgemäßen Substanzen:

A. Tabletten:

Zur Herstellung von Tabletten, die je nach gewünschter Wirkungsstärke 5 bis 250 mg Wirkstoff enthalten, benötigt man

erfindungsgemäße Substanz (Wirkstoff)	200 bis 5 000 g
Zellulosepulver	2 000 g
Maisstärke	1 200 g
kolloide Kieselsäure	80 g
Magnesiumstearat	20 g
Milchzucker	ad 10 000 g

Der Wirkstoff wird gegebenenfalls gemahlen, mit den Hilfsstoffen homogen vermischt und in der üblichen Weise zu Tabletten von je 250 mg Gewicht und 9 mm Durchmesser verpreßt. Bei Dosierungen über 125 mg preßt man Tabletten von je 500 mg Gewicht und 11 mm Durchmesser. Falls gewünscht, werden die Tabletten mit einem Filmüberzug versehen.

B. Kapseln:

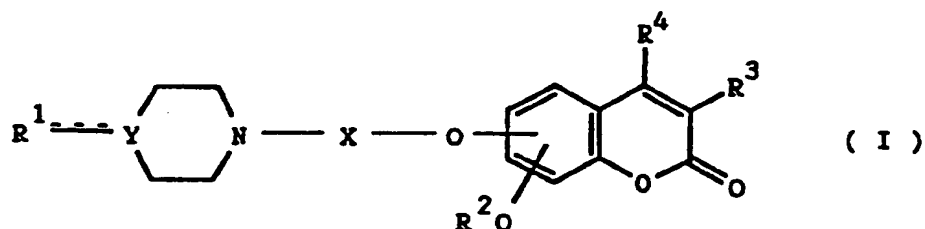
Zur Herstellung von Kapseln, die je nach gewünschter Wirkungsstärke 5 bis 250 mg Wirkstoff enthalten, benötigt man

erfindungsgemäße Substanz (Wirkstoff)	500 bis 12 500 g
Maisstärke	2 000 g
kolloide Kieselsäure	300 g
Magnesiumstearat	50 g
Zellulosepulver	ad 20 000 g

Die feingepulverten Stoffe werden homogen gemischt und in Hartgelatine-kapseln der Größe 2 in der Menge von 200 mg pro Kapsel, oder bei Dosierungen über 125 mg in Hartgelatine-kapseln der Größe 0 in der Menge von 400 mg pro Kapsel abgefüllt.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 2H-1-Benzopyran-2-one der allgemeinen Formel I,



worin

- X eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen oder eine 2-Hydroxypropylengruppe,
- Y ein Stickstoffatom, eine CH-Gruppe, eine COH-Gruppe oder ein Kohlenstoffatom,
- R¹ einen Phenyl-, Benzhydryl-, Benzhydryliden-, Benzyl-, Diphenylhydroxymethyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl-Rest, der gegebenenfalls mit jeweils ein oder zwei C₁-C₅-Alkylgruppen, mit jeweils ein oder zwei Halogenatomen, mit Halogen und gleichzeitig C₁-C₅-Alkyl, mit Perfluoralkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, C₁-C₅-Alkoxy, Methylendioxy, Hydroxy oder Nitro substituiert ist,

- 52 -

- R^2 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen oder einen Cycloalkylrest mit 4 bis 6 C-Atomen,
 R^3 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder Phenyl,
 R^4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, einen Phenylrest oder einen Trifluormethylrest oder
 R^3 und R^4 gemeinsam eine Polymethylenkette $-(CH_2)_n-$ mit $n = 3$ oder 4
darstellen, sowie deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren.

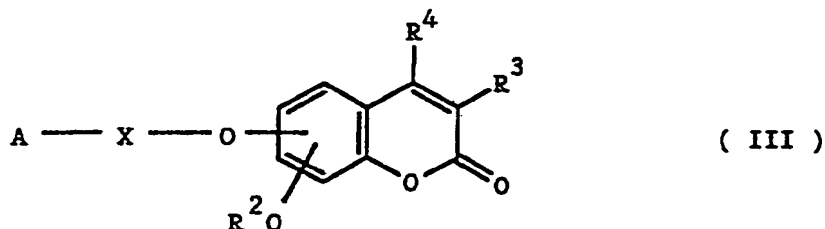
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

- X eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen,
Y N oder CH,
 R^1 einen ggf. mit einem Halogenatom, mit Methyl, Methoxy, Ethoxy oder Hydroxy substituierten Phenyl- oder Diphenylhydroxymethylrest,
 R^2 Methyl oder Ethyl,
 R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Phenylgruppe,
 R^4 ein Wasserstoffatom, Methyl, Propyl, Isopropyl oder
 R^3 und R^4 gemeinsam eine Polymethylenkette $-(CH_2)_n-$ mit $n = 3$ oder 4

bedeuten, sowie deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß entweder

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel III,

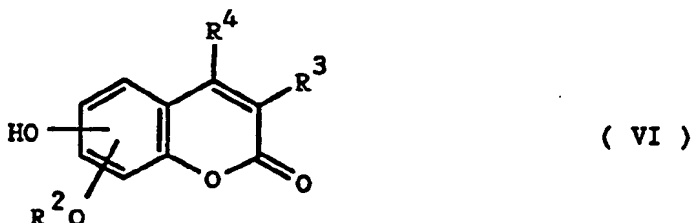


worin X , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und A eine Abgangsgruppe ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe Chlor, Brom, Iod, Alkylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy, gegebenenfalls mit Alkyl, Nitro oder Halogen substituiertes Phenylsulfonyloxy, umgesetzt wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V,

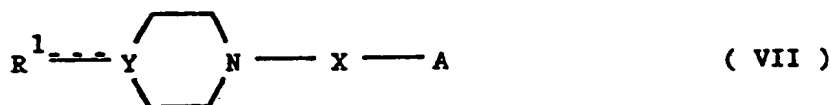


worin R^1 und Y die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,



worin R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, umgesetzt wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,

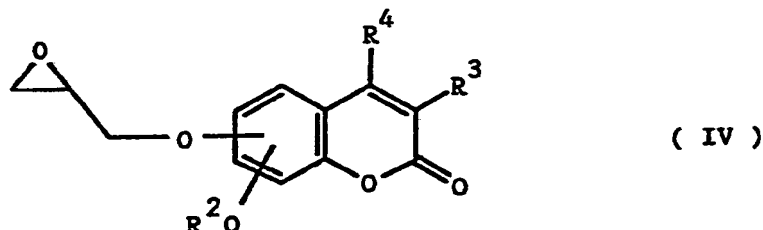


worin X , Y und R^1 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und A die vorstehend unter a) genannten Bedeutungen besitzt,

wonach die gemäß a) oder b) erhaltenen Verbindungen ggf. in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionsverbindungen übergeführt werden.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung jeweils in Gegenwart einer Base durchgeführt wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe der Alkali- und Erdalkalicarbonate, -hydrogencarbonate, -hydride, -alkoholate, -hydroxide und tertiären Amine.

5. Verfahren zur Herstellung derjenigen Verbindungen gemäß Anspruch 1, bei denen die Gruppe X in der allgemeinen Formel I eine 2-Hydroxypropylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,



worin R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umgesetzt wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin R^1 und Y die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen.

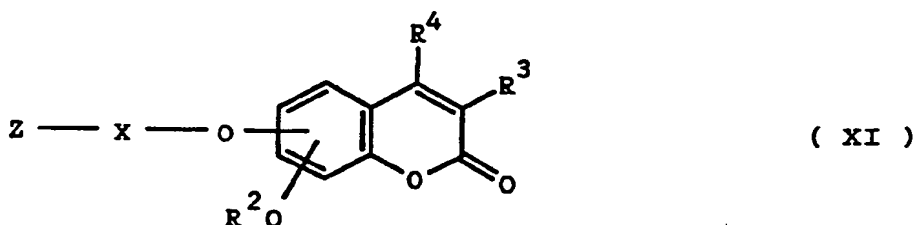
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines gegenüber den Reaktanden inerten Lösungsmittels aus der Gruppe der Alkanole, Methylbenzole, aliphatischen und cycloaliphatischen Ether, Carbonsäuredialkylamide, Tetraalkylharnstoffe, Ketone und Sulfoxide durchgeführt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines Katalysators aus der Gruppe der Alkali- und Erdalkaliiodide durchgeführt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 130°C, vorzugsweise bei einer Temperatur von weniger als 100°C, und bei einem Druck zwischen Normaldruck und 10^7 Pa durchgeführt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung unter einer Schutzgasatmosphäre wie N_2 oder Ar durchgeführt wird.

10. Reaktive Zwischenprodukte der allgemeinen Formel XI,



worin R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und

X eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen und

Z eine Hydroxyl- oder Methansulfonyloxygruppe, ein Halogenatom oder

Z-X gemeinsam ein Wasserstoffatom oder eine Oxiranylmethylen-
gruppe

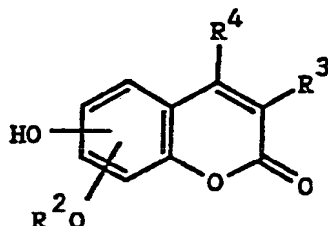
bedeuten, mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, bei denen

Z-X gemeinsam ein Wasserstoffatom bedeuten und gleichzeitig

entweder $R^3 = H$ und $R^4 = H$, Methyl oder Phenyl oder $R^3 = Methyl$ und $R^4 = H$ bedeuten, und mit Ausnahme von 7-Methoxy-6-

(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on und 7-Methoxy-4-methyl-
6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on.

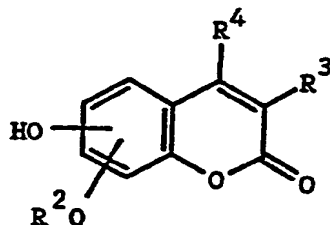
11. Verfahren zur Herstellung derjenigen Verbindungen gemäß Anspruch 10, bei denen die Gruppe X in der allgemeinen Formel XI eine Alkylengruppe und Z eine Hydroxyl- oder Methansulfonyl-oxygruppe ist, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,



(VI)

worin R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, mit einem entsprechenden Halogenalkohol (Hal-X-OH) umgesetzt und anschließend ggf. mit Methansulfonsäurechlorid weiter umgesetzt wird.

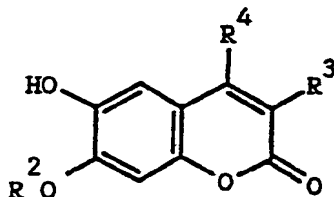
12. Verfahren zur Herstellung derjenigen Verbindungen gemäß Anspruch 10, bei denen die Gruppe Z-X- in der allgemeinen Formel XI gemeinsam die Oxiranylmethylengruppe ist, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,



(VI)

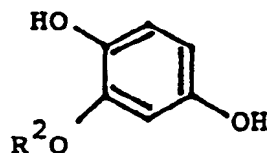
worin R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, mit Epichlorhydrin oder Epibromhydrin umgesetzt wird.

13. Verfahren zur Herstellung derjenigen Verbindungen gemäß Anspruch 10, die der allgemeinen Formel IX entsprechen,

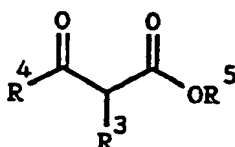


(IX)

worin R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, jedoch R^4 nicht Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß ein 2-Alkoxyhydrochinon der Formel



mit einem β -Ketocarbonsäureester der allgemeinen Formel X,



(X)

worin R^3 und R^4 die genannten Bedeutungen haben und R^5 ein Niederalkylrest ist,
in Gegenwart eines sauren Katalysators umgesetzt wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mineral- oder Lewissäure als Katalysator und gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird und die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen 0 und 60°C durchgeführt wird.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, ggf. zusammen mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels mit neuroprotektiver, antikonvulsiver und/oder antiepileptischer Wirksamkeit.

17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiallergischer und antiinflammatorischer Wirksamkeit.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

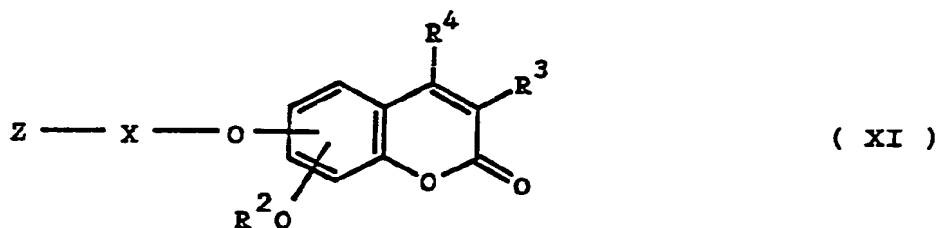
[beim Internationalen Büro am 29. Juli 1992 (29.07.92) eingegangen;
ursprünglicher Anspruch 10 geändert;
alle weiteren Ansprüche unverändert (1 Seite)]

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines Katalysators aus der Gruppe der Alkali- und Erdalkaliiodide durchgeführt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 130°C, vorzugsweise bei einer Temperatur von weniger als 100°C, und bei einem Druck zwischen Normaldruck und 10^7 Pa durchgeführt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung unter einer Schutzgasatmosphäre wie N_2 oder Ar durchgeführt wird.

10. Reaktive Zwischenprodukte der allgemeinen Formel XI,



worin R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und

X eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen und

Z eine Hydroxyl- oder Methansulfonyloxygruppe, ein Halogenatom oder

Z-X gemeinsam eine Oxiranylmethylengruppe bedeuten, mit Ausnahme von 7-Methoxy-6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on und 7-Methoxy-4-methyl-6-(oxiranylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-on.

IN ARTIKEL 19 GENANNT ERKLÄRUNG

Durch die geänderte Fassung des Anspruchs 10 (Austauschseite 55) kann der Rest Z-X-O- in der allgemeinen Formel XI nicht mehr die Bedeutung einer Hydroxylgruppe haben.

Dadurch entfällt die Relevanz der im internationalen Recherchenbericht in bezug auf Anspruch 10 entgegengehaltenen Druckschriften Journal of Medicinal Chemistry, Bd. 11, Nr. 2, 26.02.1968, S. 375 bis 376 (Tabelle III), Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Bd. 38, Nr. 3, März 1990, S. 842 bis 844 (Verbindungen 9, 11), Journal of Biological Chemistry, Bd. 259, Nr. 5, 10.03.1984, S. 3005 bis 3010 (Verbindungen VI bis VIII) und Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, Nr. 7, April 1983, S. 400 bis 401 (Verbindungen 12, 13).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/00739

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵: C 07 D 311/16; C 07 D 405/12; C 07 D 311/94; C 07 D 311/50
C 07 D 311/80; C 07 D 407/12
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵: C 07 D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE, A, 2 123 924 (BOEHRINGER MANNHEIM) 23 November 1972 cited in the application see page 1; claims 1-4	1,3,15,17
A	EP, A, 0 043 535 (BOEHRINGER MANNHEIM) 13 January 1982 cited in the application see page 1; claims 1, 8-10	1,3,15,17
A	US, A, 4 569 994 (R.C. GRIFFITH) 11 February 1986 cited in the application see columns 1-2	1,3,15
A	EP, A, 0 175 541 (WARNER-LAMBERT) 26 March 1986 cited in the application see pages 2-3; pages 7-8	1,3,15
A	EP, A, 0 171 645 (BOEHRINGER MANNHEIM) 19 February 1986 cited in the application see page 1-4; claims 1,4-6	1,3,15,17
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,	10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 June 1992 (09.06.92)

Date of mailing of the international search report

30 June 1992 (30.06.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
	vol. 11, No: 2, 26 February 1968, Washington, DC, US, pages 375 - 376; J.I. DEGRAW ET AL.: 'Experimentally induced phenylketonuria. III. Inhibitors of phenylalanine hydroxylase related to esculetin' see table III --	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, No: 7, 16 February 1970, Columbus, Ohio, US; abstract No: 31539Y, V.A. ZAGOREVSKI et al.: 'Substituted 4-methylesculetins containing beta-dialkylaminoethyl radicals' page 303; & KHIM.-FARM- ZH., 1969, 3(9), 32-35 --	10
A	CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 38, No: 3, March 1990, Tokyo, JP, pages 842 - 844; K. AIHARA ET AL.: 'Increasing 5-lipoxygenase inhibitory activities by oxydative conversion of o-methoxyphenols to catechols using a Cu ²⁺ - ascorbic acid - O ₂ system' see compounds 9,11 --	10
A	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 259, No: 5, 10 March 1984, Baltimore, US, pages 3005 - 3010; N. HARADA ET AL.: 'Kinetic isotope effects on cytochrome P-450-catalysed oxidation reactions' see compounds VI-VIII --	10
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, No: 7, April 1983, Letchworth, GB, pages 400-401; S.V KESSAR ET AL.: 'Regioselective mono-O-alkylation of some pyrocatechoxide dianions' see compounds 12,13 --	10

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9200739
SA 58121

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 04/06/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-2123924	23-11-72	AT-A, B 315171	15-04-74
		AT-A- 315173	10-05-74
		AU-B- 461615	29-05-75
		AU-A- 4214072	15-11-73
		BE-A- 884459	26-01-81
		CA-A- 1005817	22-02-77
		CH-A- 573427	15-03-76
		CH-A- 573429	15-03-76
		FR-A, B 2137731	29-12-72
		GB-A- 1335946	31-10-73
		JP-A- 61263972	21-11-86
		JP-A- 58219176	20-12-83
		NL-A- 7206456	16-11-72
		SE-B- 381053	24-11-75
		US-A- 3810898	14-05-74
EP-A-0171645	19-02-86	DE-A- 3427985	30-01-86
		DE-A- 3566543	05-01-89
		JP-A- 61043183	01-03-86
		US-A- 4670439	02-06-87
US-A-4569994	11-02-86	AU-B- 572147	05-05-88
		AU-A- 2872184	28-03-85
		CA-A- 1261337	26-09-89
		EP-A, B 0147510	10-07-85
		JP-A- 60087279	16-05-85
EP-A-0175541	26-03-86	US-A- 4701456	20-10-87
		AU-B- 579971	15-12-88
		AU-A- 4645385	27-03-86
		CA-A, C 1246075	06-12-88
		JP-A- 61076474	18-04-86
		CA-A- 1248101	03-01-89
EP-A-0171645	19-02-86	DE-A- 3427985	30-01-86
		DE-A- 3566543	05-01-89
		JP-A- 61043183	01-03-86
		US-A- 4670439	02-06-87

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5	C07D311/16; C07D311/80;	C07D405/12; C07D407/12
C07D311/94; C07D311/50		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	C07D	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	DE,A,2 123 924 (BOEHRINGER MANNHEIM) 23. November 1972 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite -1; Ansprüche 1-4 ---	1,3,15, 17
A	EP,A,0 043 535 (BOEHRINGER MANNHEIM) 13. Januar 1982 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1; Ansprüche 1,8-10 ---	1,3,15, 17
A	US,A,4 569 994 (R.C. GRIFFITH) 11. Februar 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalten 1-2 ---	1,3,15
A	EP,A,0 175 541 (WARNER-LAMBERT) 26. März 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Seiten 2-3; Seiten 7-8 ---	1,3,15
-/-		
<p>⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
09. JUNI 1992	30.06.92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	RUSSELL F. ENGLISH <i>Russell F. English</i>	

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 171 645 (BOEHRINGER MANNHEIM) 19. Februar 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1-4; Ansprüche 1,4-6	1,3,15, 17
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 11, Nr. 2, 26. Februar 1968, Washington, DC, US, Seiten 375 - 376; J.I. DEGRAW ET AL.: 'Experimentally induced phenylketonuria. III. Inhibitors of phenylalanine hydroxylase related to esculetin' siehe Tabelle III	10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, no. 7, 16. Februar 1970, Columbus, Ohio, US; abstract no. 31539Y, V.A. ZAGOREVSKI et al.: 'Substituted 4-methylesculetins containing beta-dialkylaminoethyl radicals' Seite 303; & KHIM.-FARM- ZH., 1969, 3(9), 32-35	10
A	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 38, Nr. 3, März 1990, Tokyo, JP, Seiten 842 - 844; K. AIHARA ET AL.: 'Increasing 5-lipoxygenase inhibitory activities by oxidative conversion of o-methoxyphenols to catechols using a Cu ²⁺ - ascorbic acid - O ₂ system' siehe Verbindungen 9,11	10
A	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 259, Nr. 5, 10. März 1984, Baltimore, US, Seiten 3005 - 3010; N. HARADA ET AL.: 'Kinetic isotope effects on cytochrome P-450-catalysed oxidation reactions' siehe Verbindungen VI-VIII	10
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, Nr. 7, April 1983, Letchworth, GB, Seiten 400 - 401; S.V. KESSAR ET AL.: 'Regioselective mono-O-alkylation of some pyrocatechoxide dianions' siehe Verbindungen 12,13	10

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9200739
SA 58121

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

04/06/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-2123924	23-11-72	AT-A,B 315171	15-04-74
		AT-A- 315173	10-05-74
		AU-B- 461615	29-05-75
		AU-A- 4214072	15-11-73
		BE-A- 884459	26-01-81
		CA-A- 1005817	22-02-77
		CH-A- 573427	15-03-76
		CH-A- 573429	15-03-76
		FR-A,B 2137731	29-12-72
		GB-A- 1335946	31-10-73
		JP-A- 61263972	21-11-86
		JP-A- 58219176	20-12-83
		NL-A- 7206456	16-11-72
		SE-B- 381053	24-11-75
		US-A- 3810898	14-05-74
EP-A-0171645	19-02-86	DE-A- 3427985	30-01-86
		DE-A- 3566543	05-01-89
		JP-A- 61043183	01-03-86
		US-A- 4670439	02-06-87
US-A-4569994	11-02-86	AU-B- 572147	05-05-88
		AU-A- 2872184	28-03-85
		CA-A- 1261337	26-09-89
		EP-A,B 0147510	10-07-85
		JP-A- 60087279	16-05-85
EP-A-0175541	26-03-86	US-A- 4701456	20-10-87
		AU-B- 579971	15-12-88
		AU-A- 4645385	27-03-86
		CA-A,C 1246075	06-12-88
		JP-A- 61076474	18-04-86
		CA-A- 1248101	03-01-89
EP-A-0171645	19-02-86	DE-A- 3427985	30-01-86
		DE-A- 3566543	05-01-89
		JP-A- 61043183	01-03-86
		US-A- 4670439	02-06-87

EPO FORM P073

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO.)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)